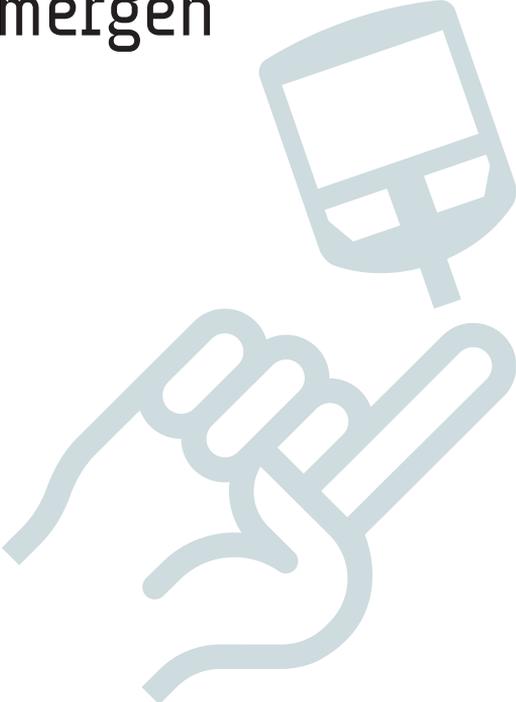




emergen DOC

documentos
clínicos
emergen



Diabetes mellitus
área diabetes

2018



emergen DOC

documentos
clínicos
emergen



Diabetes mellitus
área diabetes

2018



© De los contenidos: SEMERGEN

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

© SANED 2017

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

I.S.B.N.: 978-84-17572-05-1
Depósito Legal: M-31666-2018

Coordinación técnica y editorial

saned.
GRUPO

Poeta Joan Maragall, 60, 1º · 28020 Madrid · Tel.: 91 749 95 00
Frederic Mompou, A4, 2º 2ª · 08960 Sant Just Desvern (Barcelona) · Tel.: 93 320 93 30

Uno de los objetivos fundamentales de una sociedad científica es facilitar la formación e investigación del colectivo profesional al que dedica sus esfuerzos y acciones. La Formación Médica Continuada, debido a su rápido avance y a su dinamismo y gran volumen de conocimientos, debe ser facilitada al profesional de una manera clara, accesible y ordenada. En Atención Primaria este hecho es aún más evidente, debido al gran espectro de áreas competenciales del médico general/de familia.

Las sociedades científicas, basándose en la evidencia de las pruebas y los estudios, deben estructurar sus conocimientos para facilitar el acceso de la formación a los profesionales y, de esta manera, sentar las bases de las actuaciones, de forma consensuada, coordinada y basada en el rigor científico. Este es el objetivo que persiguen los Documentos Clínicos SEMERGEN (SEMERGEN DoC) que aquí presentamos. La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), a través de sus múltiples grupos de trabajo, ha elaborado unos documentos clínicos que, a modo de guías basadas en la evidencia, incluyen propuestas de diagnóstico, manejo y tratamiento de múltiples áreas competenciales del médico general/de familia.

La elaboración de este material no es obra fácil, ya que exige el esfuerzo coordinado de varios grupos de trabajo, además de una gran labor de síntesis, consenso y, lo que es aún más importante, de toma de posiciones de nuestra sociedad en los diversos aspectos que se tratan. En cada uno de los documentos se manifiesta la postura, de forma clara y concisa, de SEMERGEN en aquellos aspectos y controversias que necesitan del asesoramiento al profesional.

Estos documentos son una valiosa herramienta práctica para el médico general/de familia, que de esta manera tendrá la seguridad y el respaldo de la opinión de los especialistas de Atención Primaria en las diversas áreas.

Quiero felicitar tanto a los coordinadores como a los autores por el gran esfuerzo realizado y por la enorme labor de consenso y definición que les ha llevado a la creación de una herramienta de enorme utilidad. También quisiera agradecer a Menarini su inestimable colaboración en la consecución de nuestro objetivo. Estos documentos, que se editan en versión electrónica y en papel, son vivos y dinámicos, por lo que están abiertos a modificaciones, sugerencias y cambios en función de los continuos avances que se produzcan en las distintas áreas.

Es nuestro deseo que los Documentos Clínicos SEMERGEN (SEMERGEN DoC) se conviertan en una herramienta de uso habitual y obligado en las consultas de todos los centros de salud de España.



José Luis Llisterri

Presidente Nacional de SEMERGEN



Índice

CAPÍTULO 1. Diagnóstico, clasificación de la diabetes, objetivos de control e individualización de los objetivos	7
1.1. Despistaje de diabetes en diferentes grupos de riesgo. Prediabetes.....	7
1.2. Criterios actuales para el diagnóstico de diabetes.....	9
1.3. Clasificación de la diabetes.....	9
1.4. Objetivos de control e individualización de los objetivos.....	9
Bibliografía.....	10
CAPÍTULO 2. Educación terapéutica en las personas con diabetes	11
2.1. Componentes de la educación terapéutica en personas con diabetes.....	11
2.2. Tratamiento nutricional.....	12
2.3. Prescripción de actividad física en personas con diabetes.....	13
2.4. Educación terapéutica en la persona en tratamiento con insulina.....	15
Bibliografía.....	18
CAPÍTULO 3. Tratamiento farmacológico de la diabetes	19
3.1. Tratamientos no insulínicos.....	19
3.2. Insulinas.....	35
Bibliografía.....	44
CAPÍTULO 4. Adherencia terapéutica e inercia clínica en diabetes	49
4.1. Adherencia terapéutica.....	49
4.2. Inercia clínica.....	53
4.3. Relación entre adherencia terapéutica e inercia clínica.....	55
Bibliografía.....	56
CAPÍTULO 5. Prevención y manejo de las complicaciones	57
5.1. Complicaciones agudas de la diabetes.....	57
5.2. Complicaciones crónicas microvasculares.....	61
5.3. Complicaciones crónicas macrovasculares.....	65
Bibliografía.....	67
CAPÍTULO 6. Tratamiento en situaciones especiales	69
6.1. Diabetes e insuficiencia cardíaca.....	69
6.2. Diabetes y cardiopatía isquémica.....	70
6.3. Diabetes en el paciente anciano.....	73
6.4. Diabetes y enfermedad renal crónica.....	75
6.5. Diabetes y obesidad.....	79
6.6. Diabetes y tratamiento con glucocorticoides.....	80
6.7. Diabetes y Ramadán.....	81
6.8. Viajes y diabetes.....	82
Bibliografía.....	83
CAPÍTULO 7. Seguimiento de las personas con diabetes en Atención Primaria	87
7.1. Evaluación al diagnóstico y visitas de seguimiento.....	87
7.2. Criterios de derivación a otros profesionales.....	90
7.3. Seguimiento tras el alta hospitalaria.....	92
Bibliografía.....	95

COORDINADORA CIENTÍFICA

Flora López Simarro

Médico de familia. CAP Martorell (Barcelona)
Coordinadora Grupo de Trabajo Diabetes SEMERGEN

AUTORES

Cèlia Cols Sagarra

Médico de familia. CAP Martorell Rural (Barcelona)
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes mellitus de SEMERGEN

Francisco Carlos Carramiñana Barrera

Médico de familia. CS San Roque. Badajoz
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes mellitus de SEMERGEN

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural Sur. Burgos.
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes mellitus de SEMERGEN

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. UBS Es Castell (Menorca)
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes mellitus de SEMERGEN

Flora López Simarro

Médico de familia CAP Martorell (Barcelona)
Coordinadora Grupo de Trabajo Diabetes SEMERGEN

Asunción Vélez Escalante

Médico de familia. Centro de Salud Altamira. Cantabria
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes mellitus de SEMERGEN

M.^a Belén González Mohino Loro

Médico de familia. CL Gerindote (ZBS Torrijos). Toledo.
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes mellitus de SEMERGEN

José Mancera Romero

Médico de familia. Centro de Salud Ciudad Jardín.
DS Málaga-Guadalhorce. Málaga
Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes mellitus de SEMERGEN

COMITÉ EDITORIAL

Federico Pérez Agudo

Médico de familia. Equipo de Atención Primaria. Centro de Especialidades
Madrid 5 (Madrid)
Responsable de desarrollo y difusión en Internet de SEMERGEN
Subdirector médico de la revista online *El Médico Interactivo*

CAPÍTULO 1

Diagnóstico, clasificación, objetivos de control e individualización de los objetivos

Cèlia Cols Sagarra

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) presenta una gran prevalencia e incidencia en nuestro medio, lo que conlleva una necesidad de diagnóstico precoz por parte de los profesionales de Atención Primaria.

La diabetes *mellitus* es una alteración metabólica heterogénea caracterizada por la presencia de hiperglucemia por causa de factores genéticos y ambientales que pueden generar una pérdida de masa o función de células beta.

1.1. Despistaje de diabetes en diferentes grupos de riesgo. Prediabetes

Existe un porcentaje importante de personas con alteración del metabolismo hidrocarbonado o de DM2 que no son conocidas. Es por este motivo que las sociedades científicas internacionales recomiendan realizar cribado para investigar la diabetes en personas asintomáticas¹:

1. Se considerará despistaje de DM2 en adultos asintomáticos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) con uno o más factores de riesgo:
 - Familiar de primer grado con diabetes.
 - Raza/etnia de alto riesgo (p. ej., afroamericanos, latinos).

- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.
 - Hipertensión (tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg o con tratamiento antihipertensivo).
 - Colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ y triglicéridos $> 250 \text{ mg/dl}$.
 - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
 - Inactividad física.
 - Otros cuadros clínicos asociados con resistencia a la insulina.
2. Los pacientes con prediabetes o alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado se deberán realizar un análisis anual.
 3. Las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional deben realizarse análisis cada 3 años.
 4. Para los demás pacientes los análisis empezarán a los 45 años.
 5. Si los resultados son normales se pueden volver a realizar a los 3 años.

Debido a que la incidencia y la prevalencia de DM2 han aumentado en los últimos años en adolescentes, se recomienda realizar también cribado en esta población asintomática:

1. En niños y adolescentes con sobrepeso (IMC > percentil 85 para edad y sexo, según talla > percentil 85, o peso > 120 % del peso ideal según la talla).
2. Más de uno o más factores de riesgo adicionales sobre la base de la fortaleza de su asociación con la diabetes:
 - Antecedentes maternos de diabetes y diabetes gestacional durante la gestación del niño.
 - Antecedentes familiares de DM2 en familiares de primer o segundo grado.
 - Raza/etnia.
 - Signos de resistencia a la insulina o cuadros asociados con resistencia a la insulina.

A pesar de que la mayoría de guías, como la American Diabetes Association (ADA) o la Canadian Diabetes Association recomiendan el cribado de DM2 mediante análisis de sangre en personas con las características comentadas anteriormente, la International Diabetes Federation (IDF)² también propone intentar reducir el número de personas que precisen una prueba de laboratorio, y recomienda el uso de cuestionarios de detección de riesgo. Un ejemplo sería el cuestionario de FINDRISC (*Finnish Diabetes Risk Score*)³, validado al español. Consta de ocho preguntas que proporcionan una medida de la probabilidad de desarrollar DM2 durante los siguientes 10 años. En el cuestionario se valora la edad, índice de masa corporal, perímetro de cintura, realización de actividad física, ingesta de verduras o frutas, antecedentes de hipertensión, antecedentes personales de alteración del metabolismo hidrocarbonado y antecedentes familiares de diabetes. A las personas con una puntuación considerada positiva (≥ 15 puntos), se les realizará un análisis de sangre para el diagnóstico de la DM2.

Por lo tanto, se podría realizar el cribado de dos maneras: bien con un cribado con análisis de sangre en personas con riesgo de diabetes descritas con anterioridad, o bien

realizar el test FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, o entre 25 y 39 años si existen factores de riesgo de DM2 y, en caso de puntuación ≥ 15 , se efectuará un análisis de sangre⁴.

La prediabetes no debe ser considerada como una entidad clínica sino como un mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Por este motivo, prediabetes es un término utilizado para individuos con niveles de glucosa que no cumplen criterios de diabetes, pero que están por encima de la normalidad. Su detección precoz puede facilitar la puesta en marcha de medidas terapéuticas que eviten su progresión a diabetes.

Los niveles de prediabetes son considerados:

- Glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl, aunque algunas organizaciones, entre ellas la OMS, ponen el punto de corte en 110 mg/dl.
- Glucemia plasmática a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa entre 140 y 199 mg/dl.
- HbA1c entre 5,7 % y 6,4 %. Aunque la ADA pone el punto de corte de prediabetes en HbA1c entre 6,0-6,4 %.

A las personas con estos valores de metabolismo glucémico alterado se les debe asesorar del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular e intentar mejorar el control glucémico debido a que, a medida que aumenta la HbA1c, el riesgo de diabetes también aumenta⁵.

Se ha estimado que entre un 5 y un 10 % de los individuos prediabéticos desarrollarán DM2 cada año y el 70 % a lo largo de la vida⁶. A nivel español, en el estudio PREDAPS, los resultados a los 4 años de la tasa de incidencia de DM2 es de 4,4 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de personas con prediabetes, y esta tasa es superior en el grupo de pacientes con ambas alteraciones de glucemia: en ayunas alterada y HbA1c alterada⁷.

1.2. Criterios actuales para el diagnóstico de diabetes

Los criterios más aceptados mundialmente para el diagnóstico de la diabetes son¹:

- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (ayunas de mínimo 8 horas).
- Glucemia plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl en la prueba de sobrecarga oral de 75 g de glucosa.
- HbA_{1c} $\geq 6,5$ %. Este análisis debe ser realizado en un laboratorio con un método certificado por el NGSP y uniformado con el análisis DCCT.
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una determinación de glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl.

Los tres primeros criterios deberán ser confirmados repitiendo un segundo análisis. Si dos análisis diferentes (como por ejemplo la HbA_{1c} y la glucemia en ayunas) superan el umbral diagnóstico, este se considerará confirmado. Por otro lado, si un paciente tiene resultados discrepantes en dos análisis distintos, se debe repetir el análisis cuyo resultado supere el punto de corte diagnóstico. Si, por ejemplo, una persona cumple criterios de diabetes según HbA_{1c}, pero no sobreglucemia en ayunas, se debe considerar que esta persona tiene diabetes.

Finalmente, si al repetir el análisis, este se encuentra cerca de los márgenes de umbral diagnóstico, pero sin llegar a serlo, se deberá repetir el análisis a los 3-6 meses.

1.3. Clasificación de la diabetes

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías^{1,8}:

1. Diabetes tipo 1. Causada por la destrucción autoinmune de las células B pancreáticas, lo que produce un déficit absoluto de insulina.
2. Diabetes tipo 2. Causada por una pérdida progresiva de la secreción de insulina por

las células b superpuesta habitualmente por una resistencia basal a la insulina.

3. Diabetes gestacional. Aquella diabetes diagnosticada durante el embarazo.
4. Otros tipos de diabetes: diabetes monogénica (diabetes neonatal, diabetes juvenil de inicio en la madurez [MODY], enfermedades del páncreas [fibrosis quística y pancreatitis], diabetes inducida por fármacos [glucocorticoides, tratamiento VIH, trasplante de órganos]).

1.4. Objetivos de control e individualización de los objetivos

El control óptimo de la glucemia es fundamental para el manejo de la diabetes. Se ha demostrado que los niveles de HbA_{1c} superiores a 7 % están asociados a un aumento significativo de riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares^{9,10} y, como consecuencia, un control glucémico óptimo reduce el riesgo de su aparición.

Las sociedades científicas internacionales están de acuerdo en un objetivo individualizado en función de las características basales de la persona con DM2, y siempre que sea posible, involucrando al propio paciente en la toma de decisiones.

El objetivo vendrá determinado por una serie de variables como son: la expectativa de vida, duración de la enfermedad, riesgo de hipoglucemia y comorbilidades asociadas.

La recomendación general de control glucémico es HbA_{1c} $\leq 7,0$ %. Este valor ha demostrado disminuir el riesgo tanto de complicaciones microvasculares como complicaciones macrovasculares si se consigue ya desde el inicio de la enfermedad.

Se puede buscar un control de la glucosa más intensivo, HbA_{1c} $\leq 6,5$ %, en personas con una menor duración de la diabetes y una mayor esperanza de vida, especialmente en aquellas personas que están en tratamiento con agentes hipoglucemiantes con bajo riesgo de hipoglucemia. Un objetivo menos estricto,

de HbA_{1c} ≤ 8,5 % puede ser más apropiado en personas con una esperanza de vida limitada, historial de hipoglucemias severas, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas o mayor nivel de dependencia funcional.

Teniendo en cuenta que la prevalencia de la DM2 se incrementa con la edad, debido a que es una enfermedad ligada al envejecimiento, varias sociedades científicas a nivel español han realizado recomendaciones específicas para las personas de este grupo de edad¹¹. En cuanto a los objetivos de control glucémico, deben individualizarse en función de las características biopsicosociales. Existe una elevada heterogeneidad clínica, cognitiva y funcional en estos pacientes que puede complicar la decisión de objetivos de tratamiento. Por este motivo, en función de la situación funcional, el estado cognitivo, las comorbilidades y las expectativas de vida la propuesta de objetivos en este grupo de pacientes sería:

- HbA_{1c} 7-7,5 %: Ancianos sanos, con buen estado funcional y cognitivo, baja carga de comorbilidad y buena expectativa de vida.
- HbA_{1c} 7,5-8 %: Ancianos frágiles, discapacidad funcional, demencia o expectativa de vida limitada. En estos casos el objetivo es evitar hipo e hiperglucemias sintomáticas.
- Ancianos en situación de cuidados paliativos. Debemos priorizar calidad de vida, evitando hipo e hiperglucemias sintomáticas, por lo que no será tan importante la HbA_{1c} y el objetivo de una glucemia < 200 mg/dl.

En cuanto a las recomendaciones glucémicas preprandiales y posprandiales son¹:

- Glucemia plasmática capilar preprandial 80-130 mg/dl.
- Glucemia plasmática posprandial máxima en sangre capilar (1-2 horas después de empezar a comer): < 180 mg/dl. ►►

CAPÍTULO 1 · Bibliografía

- Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S1-S2.
- International Diabetes Federation. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725-31.
- Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la diabetes y prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Diabetes Práctica*. 2014;05(04):149-62.
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A_{1c} level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33:1665-73.
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for developing diabetes. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
- Giráldez-García C, Gómez M, Suárez D, et al. En nombre del Grupo de Estudio PREDAPS. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del cuarto año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2017;08(02):49-96.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1).
- 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352:837-53.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.
- Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018;218(2):74-88.

CAPÍTULO 2

Educación terapéutica en las personas con diabetes

Francisco Carlos Carramiñana Barrera

La **educación terapéutica (ETD) en las personas con diabetes mellitus (DM)** se fundamenta en el apoyo en la toma de decisiones basadas en el conocimiento para alcanzar los objetivos terapéuticos pactados, la autogestión de la enfermedad, prevenir las complicaciones agudas, reducir el riesgo de las complicaciones a largo plazo y alcanzar la mejor calidad de vida posible¹.

El objetivo de la ETD es capacitar a la persona con DM en el autocontrol, definido como el conjunto de habilidades, actitudes y estilos de vida que permiten a la persona con DM gestionar su enfermedad y obtener un control metabólico óptimo según sus necesidades, recursos y capacidades².

Existe evidencia de que la ETD se asocia con un mejor control metabólico, una disminución de peso y de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y una mejora de la calidad de vida, y disminuye la frecuentación de los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios y los costes. Los resultados son mejores cuando la ETD se mantiene con un programa de seguimiento integral con contenido clínico y de habilidades, estrategias conductuales y emocionales que logren el empoderamiento del paciente en el manejo de su enfermedad. Es igualmente efectiva la educación individual como la grupal, siendo la combinación de

ambas, así como el uso de plataformas tecnológicas, lo más recomendable^{1,3}.

2.1. Componentes de la educación terapéutica en personas con diabetes

La ETD debe contar con un programa bien estructurado, donde queden recogidos los objetivos, contenidos, metodología, tiempo de duración, número de sesiones educativas y una evaluación de los resultados.

La ETD debe considerar la colaboración del paciente en la determinación de objetivos, identificar y abordar obstáculos en la atención derivados del idioma, nivel cultural... así como basar las recomendaciones en la evidencia, adaptar la información clínica en el proceso de atención, evaluar la evolución, establecer recordatorios y proporcionar una atención estructurada con un equipo multi-profesional (enfermería, nutricionistas, farmacéuticos y otros profesionales)⁴.

La telemedicina se contempla como un sistema eficiente en poblaciones rurales o personas con defecto físico que limite el acceso a la atención médica¹. En la tabla 2.1 se reflejan el contenido y metodología de un programa de ETD estructurada².

La evaluación de la ETD es necesaria para determinar si se han logrado los objetivos terapéuticos y educativos individualizados previamente definidos. Es necesario implicar a todos los profesionales que participan en la atención a la persona con diabetes para que

Tabla 2.1. Contenido y metodología de un programa de ETD estructurado⁴

Contenidos	Metodología
<ul style="list-style-type: none"> • Proceso de la enfermedad, opciones de tratamiento y objetivos de control • Incorporar al estilo de vida: <ul style="list-style-type: none"> – Alimentación equilibrada adaptada culturalmente. – Actividad física. • Efectos secundarios y forma adecuada de toma de medicamentos pautados. • Autogestión de la insulina, en caso necesario. • Monitorización de la glucemia y los cuerpos cetónicos (si está indicado) y utilizar los resultados para la toma de decisiones. • Prevenir, detectar y tratar las complicaciones agudas (hipoglucemias). • Prevenir, detectar y tratar las complicaciones crónicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • El aprendizaje debe ser: <ul style="list-style-type: none"> – Práctico. – Progresivo. – Variado. – Adaptado a las necesidades de la persona. – Adaptado a los objetivos individualizados. • Utilizar diferentes técnicas y recursos y variación de actividades prácticas. • El aprendizaje de forma grupal aprovecha la acumulación de experiencias individuales y colectivas, así como los diferentes puntos de vista ante determinados planteamientos. • Estilo de comunicación centrado y adaptado al paciente, demostrando empatía, escucha activa...

desarrollen un programa de ETD consensuado y coordinado.

RECOMENDACIONES^{1,3}

A las personas con DM2 y a sus familiares o cuidadores se les debe ofertar un programa de ETD estructurado en el momento del diagnóstico, anualmente, ante un cambio de tratamiento y cuando surjan complicaciones o haya transiciones en la atención (grado de recomendación B).

Se debe fomentar la participación activa del paciente en el autocontrol de la enfermedad (grado de recomendación A).

Los profesionales de la salud deben tener suficientes conocimientos teóricos, prácticos y habilidades de comunicación y estar motivados para llevar a cabo dichos programas (grado de recomendación B).

2.2. Tratamiento nutricional

La alimentación es un componente fundamental en la prevención, manejo, autocui-

dado y autocontrol de la DM. No existe un patrón de alimentación común a todos los individuos con DM, y su planificación debe ser personalizada².

La denominada dieta mediterránea, rica en grasas monoinsaturadas, y con mayor contenido de hidratos de carbono, ha demostrado mejoras en la prediabetes, el control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular, por lo que se considera adecuada en nuestro medio⁵.

En el tratamiento médico nutricional, los objetivos deben individualizarse dependiendo del sobrepeso, perfiles lipídicos y factores de riesgo cardiovascular, además de los hábitos y condicionantes socioculturales de cada paciente, y deben mantenerse a lo largo de toda la vida del paciente con DM.

Los objetivos del tratamiento nutricional en la persona con diabetes son^{2,3}:

OBJETIVOS GENERALES

- Contribuir al control metabólico global, incluyendo el control del peso, lípidos y de la tensión arterial.

- Prevenir o retrasar complicaciones crónicas de la diabetes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS PARA LA PERSONA Y/O CUIDADOR:

- Identificar el plan de alimentación como forma saludable de alimentarse.
- Reconocer grupos de alimentos.
- Identificar alimentos más calóricos, cuáles son los responsables de la elevación de la glucosa posprandial y qué cantidades tomar.
- Conocer cuál es el ejercicio físico recomendado (intensidad y duración) y recomendaciones que debe tener en cuenta antes de realizarlo según el tratamiento farmacológico.
- Conocer la importancia del peso y circunferencia abdominal dentro de objetivos para evitar o retrasar complicaciones crónicas.
- Abordar las necesidades nutricionales de cada individuo de acuerdo a las preferencias culturales y personales, nivel de educación en salud, y otras consideraciones socioeconómicas (nivel cultural, económico...) así como la aptitud y actitud para modificar la conducta y las dificultades para el cambio.
- Pactar con el paciente los objetivos a conseguir: hábitos alimentarios y actividad física que va a incorporar y/o mantener (objetivos realistas y escalonados).
- En personas tratadas con insulina o análogos de insulina: entrenarles para el auto manejo de la dieta en situaciones especiales como el ejercicio, enfermedades agudas y prevención y tratamiento de hipoglucemias.

En la tabla 2.2 se pueden ver las recomendaciones específicas para un plan de alimentación en una persona con DM2^{1,3}.

2.3. Prescripción de actividad física en personas con diabetes

El ejercicio físico regular ha demostrado mejorar el control de la glucemia, los factores de riesgo cardiovascular, la pérdida de peso, el

perfil lipídico y el grado de bienestar. También produce una mejora de la HbA1c^{2,6}.

Es aconsejable la combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia en la prevención y el control de la DM2, así como la prevención de la enfermedad cardiovascular.

La recomendación es realizar 150 minutos/semana de ejercicio aeróbico y de resistencia dos o tres veces por semana, y sin dejar pasar dos días consecutivos sin practicarlo (grado de recomendación B).

Antes de empezar un programa de ejercicio hay que evaluar a los enfermos con múltiples factores de riesgo de coronariopatía. Estos deberán comenzar con un tiempo corto de ejercicio suave para aumentar progresivamente. Hay que evaluar a los enfermos con condiciones que puedan contraindicar ciertos tipos de ejercicio o predisposición a lesiones. No se recomienda el reconocimiento de rutina.

En situación de hiperglucemia, no es necesario suspender el ejercicio, pero si es intenso, debe evitarse en presencia de cetosis e introducirlo cuando el enfermo se encuentre bien y los cuerpos cetónicos sean negativos.

Cuando los pacientes estén en tratamiento con insulina o secretagogos hay que tener especial atención con las hipoglucemias. Se aconseja una ingesta de hidratos antes del ejercicio, especialmente cuando la glucemia esté por debajo de 100 mg/dl, del orden de unos 10 g por cada media hora de actividad física, y tener presente la intensidad de la misma e intentar que no coincida con el momento de mayor efecto de la medicación.

Otro punto a no olvidar son las hipoglucemias tardías, que pueden aparecer hasta las 24 h posteriores de haber realizado el ejercicio^{7,8}. En presencia de retinopatía proliferativa o no proliferativa grave, el ejercicio vigoroso está contraindicado.

En la neuropatía periférica, si es grave se aconseja un ejercicio sin carga de peso. An-

Tabla 2.2. Recomendaciones sobre el plan de alimentación en la personas con DM2^{1,3}

Grado de recomendación
• Se aconseja una dieta hipocalórica junto con un adecuado programa de ejercicio físico para la pérdida de peso (> 5 %) en adultos con sobrepeso, obesidad, prediabetes y DM2 (A).
• La alimentación será equilibrada y variada. No son necesarios los suplementos de vitaminas, minerales o antioxidantes (B).
• La distribución de macronutrientes debe ser individualizada, no hay una distribución ideal de calorías entre hidratos de carbono, grasas y proteínas, en las personas con DM2 (E). Hay que considerar siempre las calorías totales y los objetivos metabólicos.
• Hay varios patrones alimenticios válidos para el tratamiento de la DM2 y la prediabetes. (B).
• Se recomienda tener en cuenta el índice glucémico y la carga glucémica, y seleccionar alimentos ricos en fibra, como hortalizas, verduras, legumbres, cereales integrales y productos lácteos (B).
• Se deben evitar las fuentes de alimentos con azúcares añadidos (A) y la bebidas azucaradas, para controlar el peso, reducir el riesgo de ECV e hígado graso (B).
• Se aconseja una ingesta de fibra > 40 g/día (o 20 g/1.000 kcal/día) para prevenir la DM2 y controlar la enfermedad (A).
• El patrón de dieta de estilo mediterráneo, rico en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, puede ser aconsejable en las personas con DM (B).
• Se recomienda comer alimentos ricos en ácidos grasos omega 3 de cadena larga (pescado graso, nueces y semillas (B) para prevenir o tratar la ECV. No hay evidencia respecto a los suplementos dietéticos de omega 3 (A).
• Se recomienda limitar el consumo de alcohol a un máximo de 2 unidades/día en varones y 1 unidad/día en mujeres (C).
• Se recomienda limitar la ingesta de sal a menos de 2.300 mg/día, puede indicarse una mayor restricción en caso de DM e hipertensión a la vez (B).
• Los edulcorantes no nutritivos pueden disminuir las calorías totales y de hidratos de carbono de la ingesta (B). En general, los edulcorantes no nutritivos no representan riesgos para la salud dentro de los niveles de ingesta diaria aceptables definidos.

dar con una intensidad moderada no incrementa el riesgo de úlceras, aunque es recomendable el uso de calzado adecuado y un examen cuidadoso de los pies.

La neuropatía autonómica está fuertemente asociada a la muerte por enfermedad cardiovascular y muerte súbita durante el ejercicio en la DM. Se recomienda un reconocimiento cardíaco previo al comienzo de una actividad física más intensa de la habitual en los

pacientes con DM y con neuropatía autonómica^{1,2}.

GRADO DE RECOMENDACIÓN^{1,3}

Se debe animar a las personas con DM2 a realizar al menos 150 minutos a la semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa (un 50-70 % de su frecuencia cardíaca máxima) (B). Es aconsejable intercalar con 2-3 sesiones/semana de ejercicio de resistencia en días no consecutivos (B).

En ausencia de contraindicaciones, las personas con DM2 deberán recibir la recomendación de hacer ejercicio de resistencia tres veces por semana (A).

La evidencia apoya que todos los individuos, incluyendo aquellos con DM, deben reducir el tiempo que permanecen sedentarios (viendo televisión, trabajando en el ordenador, etc.) (B), particularmente interrumpiendo cada 30 min la actitud, posición sedentaria o de descanso en tiempos prolongados, para conseguir beneficios sobre la glucosa, particularmente en adultos con DM2 (C).

Para aumentar la flexibilidad, fuerza muscular y el equilibrio es recomendable realizar ejercicios de flexibilidad y equilibrio (yoga, taichí) 2-3 veces/semana para adultos mayores con diabetes (C).

2.4. Educación terapéutica en la persona en tratamiento con insulina

La ETD básica en el paciente insulínizado debe considerar los siguientes contenidos⁹:

- Barreras para la insulinización y estrategias para superarlas.
- Técnica de inyección de insulina.
- Identificación y resolución de hipoglucemias.

BARRERAS PARA LA INSULINIZACIÓN Y ESTRATEGIA PARA SUPERARLAS

Se debe valorar de forma periódica los aspectos que pueden modificar la adherencia al tratamiento y empeorar la calidad de vida de la persona con DM2 que utiliza insulina.

Las principales barreras¹⁰ que expresan las personas respecto a la insulinización hacen referencia a:

- Ideas erróneas sobre la insulina.
- Miedo al dolor.
- Fobia a las agujas.
- Temor a sufrir hipoglucemias.

- Temor a ganar peso.
- Incapacidad frente a complejidad de este tipo de tratamiento.
- Sentirse más enfermo y dependientes.
- Restricciones en la vida diaria.

Las principales estrategias para superarlo:

- Valorar desde el inicio y periódicamente la adherencia al tratamiento.
- Ayudar a manifestar los temores sobre la insulina, y trabajar sobre ellos.
- Ser empáticos, positivos, evitar lenguajes inadecuados...
- Cuidar la información, usar metáforas, presentar los dispositivos...
- Explicar por qué se pone la insulina y sus beneficios.
- Explicar el autoajuste de las dosis en función del tipo de insulina y tratamiento pausado.

PROGRAMA EDUCATIVO

Cuando las personas con diabetes precisen iniciar el tratamiento con insulina, en insulinización definitiva o transitoria, deben recibir un programa de ETD estructurado e individualizado en el que se aborden los temas descritos en la Tabla 2.3¹¹.

Es importante destacar la participación activa del paciente o sus familiares en el plan terapéutico y la estrecha comunicación entre todos los agentes implicados en el tratamiento y seguimiento^{1,10}.

MANEJO DE DISPOSITIVOS Y TÉCNICA DE INYECCIÓN

Para una técnica correcta de inyección se deben seguir los siguientes pasos^{9,12,13}:

1. Lavar manos con agua y jabón.
2. Las insulinas de aspecto turbio deben agitarse suavemente (rodando entre las manos y cambiando de dirección) hasta resuspenderlas (10-20 giros).

Tabla 2.3. ETD en paciente que inicia el tratamiento con insulina¹¹

Día 1	
Historia personal de la diabetes	Qué es la insulina Informar de por qué necesita la insulina
Autoanálisis: técnica, manejo de glucómetro y entrega del material necesario	Determinar la glucemia capilar
Manejo de sistema inyector de insulina: preparar y revisar el material	Técnica de autoinyección Lugar y sistema de rotación Inyectar la primera dosis*
Qué es el autocontrol Establecer la pauta y horarios	
Qué es la hipoglucemia Síntomas. Prevención y tratamiento	Glucagón. Cuándo y por quién usar. Dónde tener y cómo usar
Resolver dudas sobre insulina a persona con diabetes y familia	Entrega de material educativo escrito/ recursos digitales sobre información explicada
Día 2	
Repasar información del día anterior Preguntar dudas, problemas y valorar estado de ánimo	Resolver dudas, revisar autoanálisis y técnica de inyección Repasar zonas de inyección
Información sobre alimentación. Dieta saludable	Conceptos sobre nutrientes. Hidratos de carbono: qué y dónde se encuentran, índice glucémico y reparto en el día
Información sobre el ejercicio físico en la diabetes y con la terapia de insulina Medidas de seguridad	Autoadministración de la dosis de insulina Registro de autoanálisis en libreta y/o recursos digitales
Recordatorio de hipoglucemias	Entrega de material educativo escrito/ recursos digitales sobre información explicada
Día 3	
Repasar información del día anterior	Ajustar dosis Refuerzo positivo
Recomendaciones para realizar actividad física	Explicar relación y pauta ante complicaciones agudas (hipo/hiperglucemia)
Manejo de situaciones especiales: día enfermedad, viaje, vacaciones...	Criterios para consultas por problemas urgentes
Evaluación de habilidades adquiridas	Entrega de material educativo escrito/ recursos digitales sobre información explicada

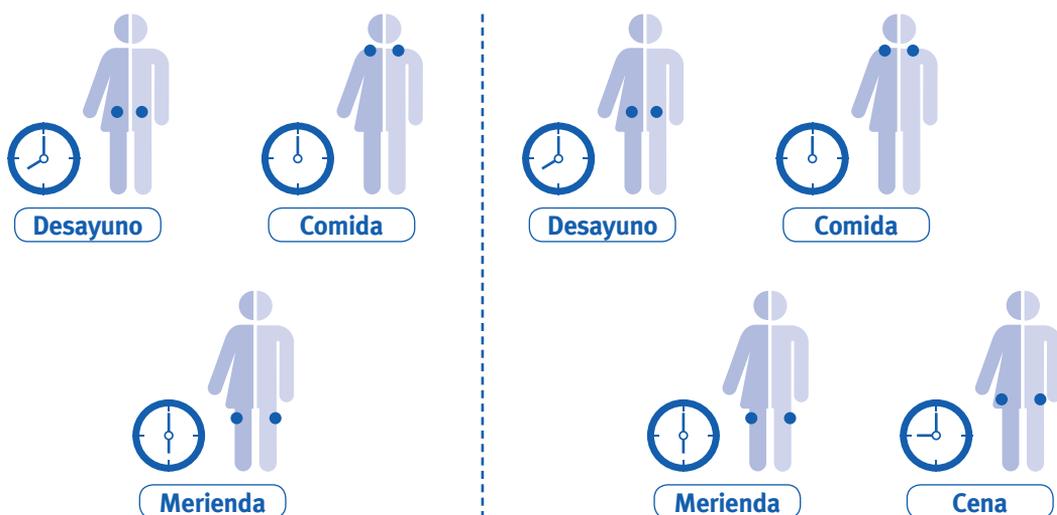
* Es aconsejable que la primera dosis sea inyectada por el profesional

3. Colocar la aguja, usando preferiblemente agujas más cortas (8 mm o menos).
4. La pluma se ha de purgar antes de inyectar para asegurar que no haya obstrucción.
5. Para minimizar el riesgo de las inyecciones intramusculares y garantizar la inyección subcutánea, utilizar la técnica de pellizco: coger pellizco con dedos pulgar e índice y no soltar hasta terminar la dispensación.
6. Inyectar lentamente, y asegurarse de que el émbolo llegue a estar totalmente presionado.
7. Esperar entre 5 y 10 segundos antes de extraer.
8. Retirar la aguja y desechar en un recipiente adecuado. Las agujas son de un solo uso.
9. No es aconsejable masajear la zona tras la inyección.
10. Rotar la zona de inyección en prevención de lipodistrofias.
11. La insulina en uso se puede conservar a temperatura ambiente durante 28 días o 6 semanas si es glargina U300.
12. Comprobar siempre fecha de caducidad.

Respecto a las zonas de inyección es importante recordar cómo ha de realizarse la rotación de las zonas y facilitar material disponible para ello. El objetivo es evitar factores que pueden variar el efecto de la absorción de la insulina, según la zona, la actividad física, o la aparición de distrofias en la piel que pueden dificultar el control glucémico.

Se debe recomendar que siempre se pinche en el mismo horario en la misma zona. Con los análogos de insulina la velocidad de absorción no suele variar en función del lugar de la inyección, cosa que sí ocurre cuando hablamos de NPH y mezclas de insulinas. Por ello, y debido a que hay que potenciar la rotación de las zonas de pinchazos, las recomendaciones se describen en la figura 2.1.

Figura 2.1. Sistema de rotación de autoinyección de insulina



	A. rápida	Regular	NPH	Lenta	Mezclas día	Mezclas noche
Abdomen y brazo	X	X			X	
Muslo y nalgas			X	X		X

Para evitar las lipodistrofias las principales recomendaciones¹⁴ serían:

- Rotar las zonas de inyección, para evitar la sobre-exposición.
- Usar una aguja para cada pinchazo.
- Revisión por parte del paciente y del profesional de las zonas.

Mantenimiento y conservación de la insulina⁹:

- Viales de insulinas, plumas y jeringas precargadas:
 - Almacenar refrigerados entre 2 y 8 °C hasta llegar a la fecha de caducidad.
 - La insulina en uso puede estar a temperatura ambiente hasta 4 semanas, salvo Glargina U300 que puede estar hasta 6.
 - La insulina de no uso debe guardarse en nevera, evitando puntos de riesgo de congelación.

AUTOAJUSTE DE DOSIS DE INSULINA

En el programa de ETD de la insulinización se debe incluir el autoajuste de la dosis en función de los objetivos glucémicos y los resultados de los autoanálisis, determinados en función de las características del paciente^{4,11}.

Los ajustes de las dosis de insulina se basarán en las mediciones de glucemia capilar realizadas en el periodo de acción de la dosis que se va a ajustar. La dosis de insulinas basales se aumentará en 2-4 UI cada 3 días si están fuera de los objetivos de control.

Un ajuste sencillo de las dosis de insulina¹⁵ de acción rápida en función de las glucemias preprandiales es si <100 mg/dl: -2 UI; si está entre 100-140 mg/dl mantener la misma dosis; si está entre 140-200 mg/dl: +2 UI; si es >200 mg/dl: + 4 UI. ►►

CAPÍTULO 2 • Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. January 2018 Volume 41, Supplement 1. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf
2. American Diabetes Association. Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1): S20-30.
3. Mediavilla Bravo JJ (coordinador). Guías clínicas SEMERGEN. Diabetes tipo 2. Barcelona: SEMERGEN Ediciones; 2015.
4. Hass L, Maryniuk M, Beck J, et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1): S144-53.
5. Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10.
6. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790-9.
7. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, et al. Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(9):517.e1-517.e18.
8. Morilla Ariño C, Cos FX y Llusá J. Hipoglucemias en el paciente diabético. Ediciones Mayo S.A. Barcelona 2015. Depósito legal: B. 20161-2013.
9. Palomares, R. (SAEN). Kit de supervivencia para el paciente diabético hospitalizado. 2010. SAS. Consejería de Salud Junta de Andalucía. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/endocrino/kit_supervivencia.pdf
10. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(9):1231-55.
11. Martín González E. Programa educativo de iniciación a la insulina y/o debut de diabetes que precisan insulina. *Diabetes Práctica*. 2017;08(Supl Extr 4):20-3.
12. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36 Suppl 2:S3-18.
13. For all clinicians in Diabetes Care. Optimize insulin delivery to help improve your patients' lives and reduce the burden of care. Disponible en: <http://www.fitter4diabetes.com/>
14. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):445-53.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1): S64-S74.

CAPÍTULO 3

Tratamiento farmacológico de la diabetes

José Javier Mediavilla Bravo
Mateu Seguí Díaz

3.1. Tratamientos no insulínicos

El tratamiento oral de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) estos últimos años ha pasado a llamarse tratamientos antidiabéticos “no insulínicos” (ADNI) al incorporarse una familia nueva de fármacos que aún no siendo insulinas su administración es por vía inyectable (subcutánea): los conocidos como agonistas o análogos del péptido similar al glucagón-1 (aGLP-1). Así, entre los fármacos clásicos y los nuevos, son ocho las familias que podemos utilizar a la hora de prescribir un tratamiento farmacológico a nuestros pacientes con DM2.

FÁRMACOS CLÁSICOS

METFORMINA

La metformina es el primer fármaco a utilizar en el tratamiento de la DM2 en la mayoría de las Guías de Práctica Clínica (GPC) tras el fracaso de la modificación de los estilos de vida en la consecución del objetivo metabólico fijado. Sin embargo, también se recomienda al inicio en el diagnóstico junto a la modificación de los estilos de vida (American Diabetes Association [ADA]) y en la prevención de la DM2 en pacientes con prediabetes con intolerancia a la glucosa (ITG)¹.

Pertenece a la familia de las biguanidas junto con la fenformina y la buformina, si bien

es cierto que estas últimas fueron retiradas del mercado por riesgo de acidosis láctica. La metformina proviene históricamente de la planta *Galega officinalis* (ruda cabruna o galega) que contiene derivados de la guanidina, dentro de las cuales se encuentran las biguanidas.

La síntesis de la metformina como tal se realizó en el 1922 (E Werner & J Bell); sin embargo, el descubrimiento de la insulina por aquella época dejó en el olvido a este medicamento, que reapareció en los años 40, aunque no se demostró su eficacia en humanos (Sterne) hasta finales de los 50. Con todo, se retrasó su comercialización hasta el 1972 en Canadá, pero la retirada de la fenformina y la buformina en los 70 no permitió que este medicamento se aprobara en los EE.UU. hasta el 1995. La metformina es el primer fármaco recomendado en la DM2 desde la publicación en el 1998 del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 34)^{2,3}.

Fisiopatología

La metformina se absorbe en un 70 % en el intestino delgado, y no se une a las proteínas plasmáticas ni se metaboliza en el hígado, por lo que se excreta sin modificar por el riñón.

La metformina actúa a nivel de la función mitocondrial, en el AMPK del receptor del glucagón (estimulando por la adenilato ciclasa) en las células hepáticas y en menor grado en la musculatura esquelética. Sin embargo, en modelos animales se ha demostrado que la

administración endovenosa de metformina a corto plazo es menos efectiva que la misma por vía oral, lo que apoya la idea de que el intestino podría estar relacionado también en la acción hipoglucemiante de la metformina. El intestino secreta sustancias endoendocrinas tipo incretínico, del tipo glucagon-like peptide 1 (GLP-1) y los péptidos YY. Actúa sobre el metabolismo de los ácidos biliares y es donde se aloja la microbiota intestinal, también relacionada con el metabolismo⁴.

Acción y eficacia

Su efectividad es semejante a las sulfonilureas, entre un 1,5 a un 2 % de la HbA_{1c}, dependiendo de los estudios y del nivel de HbA_{1c} inicial. Se trata de un fármaco que, por su mecanismo de acción, al no actuar directamente sobre la célula betapancreática, no produce hipoglucemias (o un porcentaje extremadamente bajo) y es neutro sobre el peso corporal, lo que es una ventaja. Su acción sobre las complicaciones micro y macrovasculares quedó patente en el UKPDS², si bien es cierto que los resultados sobre la mortalidad por cualquier causa (MCC) (UKPDS 43) riesgo relativo (RR) 0,64 (IC 95 % 0,45 a 0,91) y por infarto agudo de miocardio (IAM) RR 0,61 (IC 95 % 0,41 a 0,89) a los 10 años se extrajeron de un pequeño subgrupo de pacientes obesos del UKPDS. Unos resultados que no han sido validados por otros estudios clínicos aleatorizados (ECA) posteriores.

El UKPDS³ no se diseñó como un ECA con un doble ciego y un grupo control o con placebo, por lo que es posible una tendencia a sobreestimar la eficacia del tratamiento.

Efectos secundarios

La actuación a nivel intestinal de la metformina produce sus dos más importantes efectos secundarios. La intolerancia gastrointestinal y el déficit de absorción de la vitamina B₁₂.

La intolerancia digestiva (dispepsia gástrica, diarrea...) puede afectar hasta al 30 % de los pacientes, que no es baladí, y, sobre todo, en ancianos. Una intolerancia que es dosisde-

pendiente, depende de la galénica del producto (excipientes, lactosa, asociaciones con otros fármacos, presentaciones retardadas). Sin embargo, no siempre es permanente y suele remitir al reducir la dosis de la metformina. De ahí que se recomiende empezar con dosis pequeñas con incrementos de 500 mg semanales⁵. El déficit de B₁₂ es un efecto secundario conocido desde hace muchos años (Berchtold et al, 1969). Diversos estudios como el ECA de Jager J et al a largo plazo⁶ (4,3 años) mostró cómo la metformina redujo las concentraciones de vitamina B₁₂ en un 19 %. Un posthoc del famoso estudio Diabetes Prevention Program (DPP)/Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)⁷ que evaluaba los niveles de vitamina B₁₂ a los 5 y 13 años de seguimiento, demostró cómo la utilización de la metformina se asocia a un riesgo de deficiencia de vitamina B₁₂ que se incrementa con el tiempo, la odds ratio (OR) de deficiencia de vitamina B₁₂/años de utilización fue de 1,13 (IC 95 % 1,06 -1,20). Del mismo modo, la prevalencia de la anemia fue más alta en el grupo de la metformina, aunque no se diferenció según niveles de vitamina B₁₂. La neuropatía, por su parte, fue más alta en el grupo de la metformina con niveles bajos de vitamina B₁₂.

Sin embargo, que la metformina se elimine exclusivamente por el riñón y que por ello pueda acumularse en la enfermedad renal crónica (ERC), situación muy frecuente en los pacientes ancianos con DM₂, aumenta los niveles de ácido láctico (inhibe la vía del lactato por la gluconeogénesis). Esta situación aumenta el riesgo de acidosis láctica, lo que restringió su utilización en estadios moderados o graves de esta enfermedad. En el 2016, sin embargo, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) retiraron la contraindicación de la utilización de la metformina en los estadios 3A y 3B de la KDIGO según filtrado glomerular estimado (FGe) (45-99, 30-44 ml/min/1,73 m²).

La acidosis láctica es una complicación extremadamente rara (entre 23.000-30.000 perso-

nas y año tomando metformina) pero fatal en un 50 %. Un reciente estudio farmacocinético de Lalau JD et al sobre diversos estadios de ERC manteniendo unas concentraciones estables de metformina que permitieran una lactasemia que no fuera superior a 5 mmol/l mostró que las dosis de metformina recomendadas debería ser de 1.500 mg (0,5 g mañana y 1 g noche) en el estadio 3A, de 1.000 mg (0,5 g mañana y 0,5 g noche) en el 3B, y de 500 mg en el estadio 4. Siendo la metformina segura siempre y cuando se ajuste la dosis según el FGe⁸.

Dosificación

Se recomienda empezar con una dosis pequeña (500-850 mg) en una comida principal, incrementado la dosis cada semana hasta la tolerancia del fármaco o llegar a un máximo de 2.000 mg (a esta dosis, el 85 % de los pacientes consiguen el porcentaje máximo de reducción de la HbA_{1c}).

La prescripción de metformina estaría contraindicada por debajo de un FGe de 30 ml/minuto/1,73 m². No se recomendaría iniciar un tratamiento con metformina con FGe entre 30-45 ml/minuto/1,73 m²; sin embargo, si está en tratamiento con metformina y la FGe cae por debajo de 45 ml/minuto/1,73 m² habrá que evaluar el riesgo/beneficio de continuar con el tratamiento. Se recomienda dosificar la metformina según el FGe.

Evitar las situaciones de aumentos súbitos de la concentración de este fármaco en la sangre, como en insuficiencia renal aguda o en caso de deshidratación (diarrea o vómitos) o enfermedades sistémicas.

Indicaciones

La metformina es el primer fármaco recomendado en el inicio del tratamiento del paciente con DM2 por las principales GPC. Es muy eficaz en solitario, neutro a nivel ponderal y a nivel cardiovascular (CV) y tiene un buen comportamiento en asociación con otros ADNI o con la insulina. No existen más contraindicaciones

que la insuficiencia renal aguda y la crónica grave y la insuficiencia cardíaca (IC) descompensada y todas aquellas situaciones que aumenten el riesgo de acidosis láctica.

LAS SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son la primera o segunda (controversia con la aparición de la metformina) familia de ADNI que se han utilizado en la historia. Forman, junto con las meglitinidas, del grupo de los secretagogos, fármacos que estimulan la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

A la par que la metformina, son la familia de fármacos más prescritos para la DM2 hasta hace poco tiempo. Se calcula que en la actualidad aún las utilizan el 31 % de los pacientes en EE.UU. y entre el 41-45 % en Reino Unido.

La historia de las sulfonilureas corre a la par de la metformina, pues las sulfonamidas (de las que derivan las sulfonilureas) que fueron utilizadas en el tratamiento de la fiebre tifoidea en los años 40 ya mostraban propiedades hipoglucemiantes. Sin embargo, la primera sulfonilurea utilizada, la tolbutamida, se empezó a prescribir en Alemania en 1956 y tras ella la clorpropamida, la acetohexamida... todas retiradas del mercado en la actualidad por el riesgo de hipoglucemias. Las “nuevas sulfonilureas” glibenclamida, gliclacida, glicmepirida... mostraron un perfil de seguridad mejor reduciendo los efectos secundarios⁹.

Fisiopatología

La acción de las sulfonilureas se realiza sobre la célula beta pancreática al unirse la subunidad SUR-1 de los canales de potasio dependientes del ATP de la membrana de dichas células, que al despolarizarse, aumenta la secreción de insulina. Esta acción es independiente de la ingesta por lo que puede generar efectos secundarios como hipoglucemias y aumento de peso, ambos dependientes de la secreción insulínica.

Se ha sugerido que las sulfonilureas también actúan reduciendo la génesis de glucosa por

el hígado, reduciendo la lipólisis, aumentando la somatostatina y reduciendo el glucagón.

A nivel cardiovascular se ha sugerido que las sulfonilureas en pacientes afectos de enfermedad coronaria actuaría sobre la inhibición del precondicionamiento isquémico, pudiendo generar arritmias y mayor mortalidad cardiovascular (MCV), y distinto según el tipo de sulfonilurea, mayor en la glibenclamida, parecido en la gliclacida y la glimepirida⁹⁻¹¹.

Acción y eficacia

Se trata de un grupo terapéutico recomendado por las principales GPC en el segundo escalón terapéutico asociado a la metformina, o en el primero si esta está contraindicada. Por su alta efectividad en la reducción de la HbA_{1c} (1,5 % frente a placebo) y por su escaso coste sigue siendo la familia farmacológica más coste-efectiva que tenemos en la actualidad^{1,2}.

En monoterapia, las sulfonilureas tienen una eficacia parecida a la metformina y en general no aumenta su eficacia según la dosis.

El UKPDS, estudio prospectivo en pacientes con DM2 recién diagnosticados, demostró que la glibenclamida, la clorpropamida y menos la tolbutamida en consecución de un objetivo metabólico, se traducían en efectos beneficiosos a nivel microvascular pero no a nivel macrovascular³.

La durabilidad de la acción de las sulfonilureas según los estudios recientes en comparación con otros ADNI es parecida y superior a los 2 años, así la glimepirida frente a la linagliptina, o al liraglutide (estudio LEAD); o la glipizida frente a dapagliflocina, un inhibidor de los cotransportadores 2 de la bomba sodio-glucosa (SGLT₂) todos ellos en asociación con la metformina, tuvieron una durabilidad semejante⁹.

El estudio “A Diabetes Outcome Progression Trial” (ADOPT) que compara la glibenclamida, con la metformina y la rosiglitazona, mostró

un comportamiento parecido hasta los tres años, a partir del cual la rosiglitazona se destacó sobre los demás¹².

No todas las sulfonilureas son iguales, y si bien comparten la efectividad en el control metabólico, existen diferencias en los efectos secundarios.

Efectos adversos

En cuanto al riesgo de hipoglucemia está demostrado que el 90 % de los pacientes tratados con sulfonilureas no presentan esta complicación y este riesgo es distinto según las diferentes sulfonilureas. Esto es debido a la distinta farmacocinética de las sulfonilureas y la susceptibilidad del paciente a estas (farmacogenética). Si se compara con fármacos neutros como los inhibidores de los dipeptidil peptidasa IV (iDPP-4), las sulfonilureas presentan más hipoglucemia (36 % con glimepirida frente a 7 % con linagliptina, $p < 0,0001$)¹³.

Sin embargo, la que más hipoglucemias produciría sería la glibenclamida y la que menos, la gliclacida (Andersen et al.)¹³. El riesgo de hipoglucemias está relacionado con la edad del paciente (mayor en ancianos) y la existencia de enfermedad renal crónica.

A nivel cardiovascular, el estudio UKPDS³ no pudo demostrar que la glibenclamida, la clorpropamida y la tolbutamida aumentarían el riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes recién diagnosticados. Y es que, en general, entre las sulfonilureas, aun existiendo diferente riesgo de hipoglucemias, las diferencias en la MCC y la MCV o en eventos CV entre ellas, sea en solitario o asociadas a otros fármacos (metformina) no son muy dispares; sí que es cierto que hay metaanálisis (Simpson SH et al)¹⁴ que muestran diferencias en MCV entre la gliclacida (la que menos), la glimepirida y la glibenclamida (la que más) o glipizida (parecido a esta última) entre las sulfonilureas de nueva generación.

Por último, el estudio TOSCA.IT, que compara las sulfonilureas (principalmente gliclacida y glimepirida) frente a pioglitazona añadidas a

la metformina en un ECA no demostró diferencias en el objetivo primario compuesto de IAM, MCC, MCV, AVC y revascularización coronaria a los 57 meses entre unos y otros. Ni tampoco entre la gliclacida y la glimepirida. Se demostraron, sin embargo, más hipoglucemias en las sulfonilureas que la pioglitazona, pero ello no significó más eventos CV¹⁵.

En cuanto al peso, este estudio mostró incrementos de hasta 4 kg con la glibenclamida a los tres años del inicio, estabilizándose. En el estudio ADOPT esta sulfonilurea supuso un aumento de peso de 1,6 kg a los 12 meses¹².

Dosificación

El tratamiento con sulfonilureas precisa de un inicio con dosis bajas con incrementos lentos cada semana o 15 días hasta alcanzar la dosis recomendada. Está demostrado que la máxima efectividad en la reducción de la HbA_{1c} se consigue con dosis inferiores a las máximas (dosis máxima: 10 mg de glibenclamida, 15 mg de glipizida, 4 mg de glimepirida...) ⁹⁻¹¹.

Indicaciones

Las sulfonilureas son los ADNI más coste-efectivos a utilizar en el segundo escalón de tratamiento de la DM2, con una efectividad alta, semejante a la metformina o los aGLP-1, y una durabilidad semejante a otros ADNI. Presentan un cierto riesgo de hipoglucemias (1 de cada 100 pacientes tratados) y un ligero aumento de peso (entre 0,8-4 kg) que se estabiliza con el tiempo. Son una buena alternativa en pacientes en la edad media de la vida sin enfermedad renal^{2,9}.

GLINIDAS

Son, junto con las sulfonilureas, fármacos de los llamados secretagogos pues estimulan la secreción de la insulina de la célula betapancreática independientemente de la ingesta. Pertenecen a la familia de las meglitinidas, su acción es más corta que las sulfonilureas. Son menos conocidas, menos estudiadas y menos utilizadas. Su acción radica fundamentalmente en la glucemia posprandial¹⁻².

Fisiopatología

Al igual que las sulfonilureas actúan sobre la célula beta pancreática pero en receptores distintos a estas (subunidad SUR-1 de los canales de potasio dependientes del ATP), incrementado la secreción de insulina, con la diferencia con respecto a las sulfonilureas que su acción es más rápida y de menor duración que aquellas. Al incrementar los niveles de insulina, al igual que las sulfonilureas aumentan el riesgo de hipoglucemias y de incremento de peso.

Las dos meglitinidas son químicamente distintas. La repaglinida es un derivado del ácido benzoico y la nateglinida de la fenilalanina, aunque comparten las mismas propiedades farmacocinéticas. La repaglinida sería de mayor potencia y mayor riesgo de hipoglucemias.

Son de metabolización hepática pero de eliminación renal en el caso de la nateglinida, o biliar en la repaglinida; este hecho hace que esta última sea útil en la ERC y que la nateglinida no pueda prescribirse en pacientes con afectación hepática.

Acción y eficacia

Aunque existen estudios que afirman que en corto espacio de tiempo las glinidas (repaglinida) pueden tener una eficacia en la reducción de la HbA_{1c} de alrededor del 2 % frente a placebo, un metaanálisis de Sherifali et al sobre ECA publicados hasta el 2010, ajustando los criterios de HbA_{1c} de inicio, y sobre 10 ECA de meglitinidas, mostró que estas generaban reducciones de 0,75 % de la HbA_{1c} a los tres meses del tratamiento. Y al igual que las sulfonilureas, existían pocas evidencias que aumento de la eficacia con altas dosis¹⁶.

La repaglinida es útil en la enfermedad renal crónica (solo se elimina vía renal un 8 %).

Efectos secundarios

Como las sulfonilureas, su mecanismo de acción las hace proclives a presentar hipoglucemias y aumento de peso, y en general

mayor con la repaglinida. Se advierte que la repaglinida no debe asociarse al gemfibrocilo pues puede aumentarse el efecto de aquella y producir hipoglucemia.

Dosificación

Son fármacos que por su acción posprandial deben ingerirse antes de las comidas. Puede iniciarse con dosis bajas, 0,5 mg de repaglinida antes de cada comida, hasta una dosis máxima de 4 mg, según la respuesta. La dosis de inicio de la nateglinida es de 60 mg antes de cada comida con un máximo de 180 mg, pero se aconseja que se prescriba asociado. Siempre se deben ingerir con las comidas a riesgo de producir una hipoglucemia.

Indicaciones

Son fármacos a utilizar en el segundo escalón tras la metformina en situaciones en que nuestra preocupación se encuentre en el control de la glucosa posprandial. Se ha propuesto en pacientes con un estilo de vida variable pues solo deben utilizarse si se ingiere comida. Su riesgo de hipoglucemias es más fácil de controlar por su reducida duración y en caso de insuficiencia renal crónica, la repaglinida ha sido una alternativa clásica hasta el momento.

INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS

La glucemia posprandial cada vez tiene más importancia, pues influye de manera determinante en el valor de la HbA_{1c} cuando este está cerca de los objetivos e influye en el riesgo cardiovascular del paciente con DM₂, al tiempo que es un factor de riesgo de conversión del paciente con prediabetes a DM₂.

Los ADNI clásicos que influían en la glucemia posprandial eran los secretagogos, como las meglitinidas, y los inhibidores de las alfa-glucosidasas (IAG); si bien es cierto que en la actualidad tenemos a los derivados incretínicos como los aGLP-1 y a los iDPP-4.

Los IAG harían esta acción al retrasar la absorción de los hidratos de carbono (HC) com-

plejos reduciendo la glucemia tras la ingesta. En la actualidad solo se disponen de tres fármacos, la acarbosa (el más utilizado), el miglitol, y la voglibosa (solo disponible en Japón)^{1,2}.

Fisiopatología

Los IAG, como su nombre indica, inhiben competitivamente las alfa-glucosidasas de las microvellosidades intestinales necesarias para hidrolizar los HC complejos tipo oligo-polisacáridos a monosacáridos y con ello su absorción. Esta inhibición hace que la absorción de los HC se enlentezca reduciendo la glucemia posprandial y la insulinemia consiguiente.

La acarbosa, el más conocido, es un pseudo-tetrasacárido que bloquea la enzima de manera transitoria durante 4-6 horas, sin afectar a la lactasa, por lo que no afecta a la absorción de la lactosa ni del monosacárido glucosa. Deben ingerirse al tiempo que se come para causar efecto. El hecho de que se inhiba la absorción de los HC hace que muchos de estos lleguen al intestino grueso que al fermentar pueden causar la sintomatología intestinal típica de estos fármacos, flatulencias y a veces diarrea.

Acción y eficacia

En monoterapia son fármacos con una efectividad modesta comparado con los fármacos clásicos (metformina o sulfonilurea de alrededor del 1%), con reducciones de alrededor del 0,77% (0,66-0,93) a las 24 semanas para la acarbosa, pero con % parecidos a los fármacos actuales, sean iDPP-4 o iSGLT-2 (inferiores al 1%). Un metaanálisis de ECA publicados hasta el 2010 de Diana Sherifali et al¹⁶ ajustando los criterios de HbA_{1c} de inicio (pues cuanto mayor es la HbA_{1c} mayor es la reducción) mostró cómo las alfa-glucosidasas (acarbosa/miglitol) con dosis de 150 mg por día alcanzaban reducciones de la HbA_{1c} del 1% frente a placebo, persistiendo su efecto al menos dos años, descensos superiores incluso a los iDPP-4. Las reducciones de la HbA_{1c} no se incrementan en dosis superiores

a 50 mg/8 horas de acarbosa y sí en cambio los efectos secundarios.

Son fármacos que pueden utilizarse en combinación con otros; sin embargo, sus efectos gastrointestinales limitan su uso.

Como mostró el Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM), tiene un buen comportamiento cardiovascular¹⁷ además de efectos en la prevención de la DM2¹⁸. En este, la acarbosa redujo en pacientes con ITG la incidencia de DM2 en un 25 %, al tiempo que era capaz de reducir un objetivo compuesto CV. Metaanálisis posteriores (Hanefeld M et al)¹⁹ sobre 7 ECA mostraron cómo la acarbosa reducía los eventos CV en un tercio de los pacientes con DM2. El mismo autor demostró cómo la acarbosa era capaz de reducir la progresión del espesor de la íntima-media carotídea en pacientes con ITG²⁰. Un estudio reciente, el Acarbose Cardiovascular Evaluation realizado en China en pacientes con ITG con enfermedad coronaria establecida mostró que la acarbosa no reducía el riesgo de eventos CV mayores en estos pacientes, no confirmando con ello los resultados del clásico STOP-NIDDM, pero sí redujo la incidencia de DM2 en un 18 %, es decir, un número necesario a tratar (NNT) de 41 pacientes para prevenir un caso de DM2 a los 5 años²¹. Con todo, la acarbosa en la actualidad no se encuentra contemplada en la mayoría de GPC¹ por sus efectos gastrointestinales, su posología incómoda y su fama de escasa efectividad.

Efectos secundarios

El mecanismo fisiopatológico de estas sustancias es el responsable de la producción de flatulencias, meteorismo, dolor abdominal y a veces diarrea que provoca, si se compara a un placebo (OR 3,37, RR 1,43), es decir, que puede llegar a la mitad de los pacientes que ingieren IAG que presenten estos efectos adversos¹⁷.

El resto de efectos secundarios, como elevación de las transaminasas o hepatotoxicidad, son extremadamente raros.

Hay que señalar que, aunque la acarbosa no produce hipoglucemias, las hipoglucemias producidas por la combinación con otros ADNI o con la insulina deben tratarse con la ingestión de glucosa, pues la absorción del resto de azúcares (sacarosa...) se encuentra inhibida.

Dosificación

Se recomienda tomarla al inicio de la ingesta, pues su retraso influye en su acción.

Debe iniciarse la dosificación con dosis bajas (25 mg/8 horas) hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg/8 horas; si bien es cierto que dosis mayores incrementan los efectos secundarios y no aumentan la eficacia. Pueden probarse dosis medias de 50 mg/8 horas de acarbosa.

Indicaciones

Como una alternativa a la metformina, al inicio cuando esta esté contraindicada, o en segundo escalón añadido a otros ADNI, sobre todo cuando nuestra preocupación se encuentre en el control de las glucemias posprandiales.

GLITAZONAS

Las tiazolidinedionas o glitazonas son fármacos antidiabéticos que actúan fuera del páncreas en concreto sobre los receptores PPAR γ (Receptor gamma activado por el Proliferador de Peroxisomas) de los tejidos periféricos.

Fisiopatología

La acción de las glitazonas incide fundamentalmente en aumentar la sensibilidad a la insulina a nivel del músculo y del tejido graso, incrementando la captación de la glucosa. Una acción que se produce porque activan la expresión de algunos genes relacionados

con los canales de GLUT 4 de la membrana celular.

También disminuyen, aunque en menor medida, la gluconeogénesis hepática y la síntesis de ácidos grasos libres. En este aspecto, también actuarían sobre estos al incrementar su almacenamiento en el tejido adiposo subcutáneo.

A nivel lipídico las dos glitazonas comercializadas se comportan de manera distinta; la pioglitazona reduciría los triglicéridos con respecto a la rosiglitazona, y aunque ambas aumentarían los niveles de HDL-colesterol, la rosiglitazona aumentaría más la LDL-colesterol que la pioglitazona.

Acción y eficacia

Las glitazonas reducen la glucemia sin producir hipoglucemias mejorando el control metabólico hasta un 1-1,5 % de la HbA_{1c}. También, además de actuar sobre los ácidos grasos libres mejoran ligeramente los marcadores de inflamación, la función endotelial, la presión arterial y el estado procoagulante de la DM2.

La pioglitazona, en el PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PRO-active) mostró una reducción del 16 % Hazard ratio (HR) 0,84 ($p = 0,027$) en los eventos CV en un objetivo compuesto cardiovascular (IAM, AVC, MCV) en individuos de alto RCV, aunque incrementara el riesgo de hospitalización por IC²². El estudio Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS)²³, por su parte, mostró en individuos resistentes a la insulina, pero sin diabetes tipo 2 (DM2), y con antecedentes de accidente isquémico transitorio reciente que era capaz de reducir en un 24 % el AVC y el IAM (HR 0,76 [$p = 0,007$]) con una ligera reducción de la mortalidad (7 %).

El estudio TOSCA.IT¹⁵ sobre 3028 pacientes con DM2 tratados insuficientemente con metformina (2-3 g/día) y aleatorizados a pioglitazona (15-45 mg) o a alguna sulfonilurea (fuera glibenclamida (2 %) 5-15 mg, glicipirida (48 %) 2-6 mg, o gliclacida (50 %) 30-120 mg, según la práctica habitual), no

se encontraron diferencias en el objetivo CV primario (IAM, AVC o MCV) HR 0,96 (IC 95 % 0,74-1,26, $p = 0,79$), ni en el peso (2 kg de media en ambos grupos) aunque menos hipoglucemias en el grupo de la pioglitazona. La pioglitazona mostró mayor durabilidad que las sulfonilureas.

La acción de las glitazonas ha mostrado su eficacia en la prevención de la DM2 en pacientes en estado de prediabetes. Así, tanto la troglitazona con el estudio TRIPOD (Troglitazone in Prevention Of Diabetes) reducción de un 55 % en las tasas de DM2 en mujeres con diabetes gestacional (DG) previa, la rosiglitazona con el estudio DREAM –Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone medication– pacientes con ITG en un 62 %, y el estudio CANadian Normoglycemia Outcomes Evaluation (CANOE) un 66 % en asociación con la metformina. Y últimamente el estudio ACT NOW con pioglitazona hasta un 72 % en pacientes con ITG²⁴.

La pioglitazona, por su parte, es el fármaco indicado en pacientes con DM2 afectados de esteatohepatitis no alcohólica, pues tiene unos buenos resultados en la resolución de este estado inflamatorio e incluso en la fibrosis, aunque la mitad de los pacientes tratados no respondieron en los estudios al respecto²⁵.

Efectos secundarios

La primera glitazona, la troglitazona, se retiró del mercado por su toxicidad hepática grave, y solo dos fármacos de esta familia se han llegado a comercializar, la rosiglitazona y la pioglitazona. En 2007 un metaanálisis del profesor E. Nissen mostró que la rosiglitazona incrementaba el riesgo de padecer IAM OR 1,43 (42 ECA y 27.847 pacientes) y de MCV, por lo que la EMA recomendó la retirada de comercialización, al tiempo que la FDA la mantenía en el mercado con unas restricciones muy claras²⁶.

En la actualidad la FDA ha moderado la restricción sobre la rosiglitazona habida cuenta los nuevos datos CV provenientes del estudio Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in

Diabetes (RECORD) y aquellos comparativos con otras familias de ADNI (p. ej., las sulfonilureas). La pioglitazona, sin embargo, años antes (2004) con PRO-active al contrario de la rosiglitazona, señaló que podía tener beneficios a nivel CV. En este se observó que incrementaba el riesgo de hospitalización por IC, un efecto adverso que compartía con la rosiglitazona²². En la actualidad, la pioglitazona (la única comercializada) está contraindicada en cualquier grado de IC.

Los estudios de ambas moléculas han mostrado que son capaces de incrementar el peso (entre 1,5-4,5 kg) al retener líquidos y redistribuir la grasa corporal.

Las glitazonas aumentan el riesgo de fracturas en mujeres, tanto en la rosiglitazona (estudio ADOPT)¹² como en la pioglitazona (estudio PROACTIVE)²².

La pioglitazona, la única glitazona comercializada, fue retirada de Francia por su posible riesgo de generar cáncer de vejiga. Grandes seguimientos como el del Kaiser Permanente Northern California (KPNC) en EE.UU. realizado a instancias de la FDA, u otros retrospectivos en Europa a instancias de la EMA realizado utilizando las bases de datos sanitarias de Finlandia, Holanda, Suecia y Reino Unido, han mostrado que el consumo de pioglitazona no se asoció con un mayor riesgo de presentar cáncer de vejiga. Con todo, es un riesgo a tener en cuenta en pacientes de riesgo de esta patología²⁷.

Dosificación

Se recomienda empezar con 15 mg al día de pioglitazona que puede aumentarse a los 3 meses si no se consiguen los objetivos, hasta llegar a los 45 mg.

Indicaciones

El único fármaco comercializado de esta familia es la pioglitazona, un antidiabético potente, con un buen comportamiento CV, siempre y cuando no se presente IC, y que puede prescribirse incluso en la ERC. Sus efectos secundarios en retención hídrica, aumento

de peso, incremento de fracturas en mujeres o susceptibilidad al cáncer de vejiga lo harían indicado en edades medias de la vida y en avanzadas sin no existe ninguna contraindicación de las anteriormente señaladas. Se trata de un fármaco de segundo escalón en asociación con la metformina, o en el primero si esta está contraindicada o se intolerera.

NUEVAS FAMILIAS

LOS DERIVADOS INCRETÍNICOS

Desde hace algunos años se han comercializado fármacos que reproducen un sistema fisiológico intestinal sobre la glucemia, el sistema incretínico. Un sistema conocido desde hace más de un siglo por el que se sabe que existe una relación entre hormonas secretadas por la pared intestinal y el páncreas tras la ingesta. En el 1932 fue cuando se introdujo el término de incretinas, derivado del INtestinal seCRETion of Insulin, pero no fue hasta el 1964 que no se conoció el llamado “efecto incretina”. En 1984 se descubrió su disfunción en el paciente con DM2.

El “efecto incretina” no es más que la diferencia en la concentración de insulina plasmática para un mismo valor de glucemia, fuera esta aportada por vía oral o por vía endovenosa. Se aumenta cuando la glucosa se aporta por vía oral. Se admite que el 60 % de la insulina posprandial está relacionada con este fenómeno.

La hormona incretínica no sería más que una sustancia intestinal liberada a la sangre tras la ingesta con el objetivo de estabilizar la glucemia mediante la actuación sobre la insulina y el glucagón.

Las dos hormonas peptídicas involucradas son la GIP (polipéptido insulínico gástrico) y GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), ambas secretadas por el intestino. El GLP-1 se secreta por las células L intestinales (duodeno, íleo y intestino grueso) y la GIP por las células K del intestino (duodeno y yeyuno). Los receptores finales GLP-1 se encontrarían en las células beta y alfa pancreáticas, en el

sistema nervioso central, corazón, riñón, tejido gastrointestinal, pulmón y tejido adiposo.

Las incretinas estimulan la insulina solo en el caso de que exista hiperglucemia, por lo que no aumenta el riesgo de hipoglucemias. Además, inhiben la secreción del glucagón (salvo que haya hipoglucemia), enlentecen el vaciado gástrico y actúan sobre el sistema nervioso central (SNC -hipotálamo) creando la sensación de saciedad.

Sin embargo, si bien estas hormonas se liberan en 5-15 minutos tras la ingesta su duración en el plasma es corta al ser inhibidas por la enzima dipeptidil peptidasa IV de tal modo que el tiempo de circulación del GLP-1 en el torrente sanguíneo es de 1-2 minutos y del GIP de 5-7 minutos.

Los fármacos incretínicos sintetizados para el tratamiento de la DM2 se propusieron para reproducir el “efecto incretina” y prolongarlo en el tiempo. Para ello, se abordaron dos sistemas. Uno el de sintetizar moléculas (análogos) semejantes a las hormonas incretínicas (agonistas), y otro crear fármacos inhibidores de la enzima DPP-4 con lo que reducir su degradación y aumentar el tiempo permanencia de los GLP-1 en el torrente sanguíneo.

Los derivados incretínicos en modelos anatomopatológicos en animales mostraron que podían actuar sobre las células pancreáticas acinares, producir metaplasia ductal... lo que hizo establecer un especial control en los casos que pudieran producirse de pancreatitis aguda y de cáncer de páncreas en los pacientes usuarios de estas sustancias (FDA a partir del 2008). En la actualidad, metaanálisis al respecto, análisis de los diversos ECA y los sistemas de vigilancia epidemiológica muestran que estos riesgos, aunque posibles, son remotos^{28,29}.

ANÁLOGOS DEL GLP-1

Los agonistas de los GLP-1 son fármacos sintéticos (análogos) que se administran por vía subcutánea que son resistentes a la degradación de las enzimas DPP-4.

El exenatide es el primer GLP-1 que se comercializó. Un péptido sintético a partir del exendín-4, un péptido semejante al que se encuentra en la saliva del “Monstruo de Gila” (un lagarto mejicano). Este, como los sintetizados a partir de este, son resistentes a la degradación de la enzima DPP-4, con una vida media variable a partir de 3-4 horas.

Acción y eficacia

Los aGLP-1 tienen una eficacia de una reducción de la HbA1c de un 1-1,4 % con una durabilidad de al menos 3 años.

El liraglutide es el segundo que apareció. Su síntesis se realizó a partir de la adición del ácido palmítico al GLP-1 que le permitió una vida media de hasta 13 horas, lo que facilita su prescripción una sola vez al día. Sus efectos secundarios y pérdida de peso son parecidos al exenatide.

Estudios comparativos con otros ADNI como el DURATION-4 (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once-Weekly)³⁰, comparando el exenatide semanal en monoterapia frente a metformina, pioglitazona y sitagliptina en monoterapia en DM2 que no alcanzaban objetivos metabólicos, a las 26 semanas mostró que existieron parecidas reducciones de la HbA1c y porcentajes de pacientes que alcanzaron el nivel de 7,0 % de HbA1c. Las diferencias en la HbA1c del exenatide semanal se encontraron en frente a la pioglitazona (inferior) o a la sitagliptina (superior), en el peso corporal (se incrementó con la pioglitazona) y los efectos adversos (más efectos gastrointestinales con el exenatide y la metformina). Las hipoglucemias fueron mínimas. El comportamiento CV de los aGLP-1 es correcto e incluso alguno de sus fármacos tienen propiedades preventivas a nivel CV en pacientes de alto RCV (ver siguiente apartado). Es conocido que estos fármacos reducen levemente la presión arterial sistólica (PAS), tienen un buen comportamiento a nivel lipídico, de la función endotelial, a nivel antiinflamatorio,

sobre la función cardíaca, y el acondicionamiento isquémico...

En la actualidad existen distintos compuestos con vidas medias muy prolongadas que permiten administraciones semanales (albiglutide, dulaglutide, y el semaglutide)^{28-29,31}.

Efectos secundarios

El exenatide produce una pérdida de peso de $5,3 \pm 1,2$ kg, pero con un 50 % de manifestaciones digestivas del tipo náuseas, y hasta un 17 % de los pacientes pueden tener vómitos. Las náuseas y vómitos en metaanálisis comparativos fueron más frecuentes en los grupos de metformina o de los aGLP-1 que en el grupo de iDPP-4 (Karagiannis T et al, 2012)³².

Todos los fármacos comercializados en nuestro país tienen estudios de no inferioridad CV finalizados con resultados variables. Todos ellos han demostrado su no inferioridad frente a placebo en seguridad CV; sin embargo, dos de ellos, el Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) (liraglutide)³³ y SUSTAIN (semaglutide) además redujeron los eventos cardiovasculares, objetivo primario del estudio compuesto por IAM, MCV y AVC no fatal. De ellos, el liraglutide (LEADER) mostró una reducción significativa en la MCC y por MCV y solo el semaglutide (SUSTAIN) se asoció con una reducción significativa de los ACV no fatales. Tanto el Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) con lixisenatide, o el Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) con la fórmula de liberación prolongada del exenatide demostraron su no inferioridad CV.

Metaanálisis de estos estudios (Bethel MA et al) en comparación con el placebo demostraron una reducción del 10 % del RR en los tres objetivos CV^{34,35}.

En cuanto al riesgo de hospitalización por IC en el estudio ELIXA con lixisenatide frente a placebo mostró una incidencia similar (HR 0,96), en el estudio LEADER con liraglutide fue beneficioso (HR 0,87) o el EXSCEL un HR de 0,94, un efecto neutro.

Estos ECA y metaanálisis no han encontrado que los aGLP-1 presenten diferencias significativas en hipoglucemias graves, pancreatitis, cáncer de páncreas, cáncer medular del tiroides entre los aGLP-1 y el placebo^{34,35}. Son fármacos que, hasta el momento se tenían que utilizar con precaución en la ERC, y sobre todo interrumpir por debajo de una tasa de $\text{FGe} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En la actualidad estos criterios son más laxos³⁶.

Dosificación

La duración de los distintos compuestos condiciona la periodicidad de su administración y dosificación. Así, el exenatide (5-10 μg), el primero comercializado, dada su vida media corta, debía administrarse vía subcutánea dos veces al día. En la actualidad existe un dispositivo de liberación retardada (microesferas que se difunden lentamente) que permite su administración una vez a la semana.

El liraglutide, por su parte, fue el primer aGLP1 con la ventaja de poder ser administrado una sola vez diaria (0,6-1,2-1,8 mg) al ser su vida media de 13 horas. El albiglutide (no comercializado en España) tiene una vida media larga (5 días) que permite su administración semanal (30-100 mg).

El lixisenatide sería, junto con el exenatide, los dos únicos aGLP1 de corta duración que actuarían a nivel posprandial. Aún con una duración entre 2-5 horas permitiría una inyección diaria (10-20 μg). El dulaglutide (0,75-1,5 mg) con una vida media de 4 días, permite una administración semanal. El semaglutide (0,5-1 mg), aun no comercializado en España, con una vida media de 6 días también permite su administración semanal^{28,29,34}.

Indicaciones

Los aGLP-1 son un tratamiento cada vez más utilizado en el paciente con diabetes tipo 2, sobre todo en el segundo escalón terapéutico junto con la metformina o añadido a la insulina basal para el control de la glucemia posprandial, en aquel paciente con sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 30$), habida cuenta su efectividad en el control metabólico, bajas

tasas de hipoglucemias y su buen comportamiento sobre el peso corporal y a nivel CV^{1,2}.

INHIBIDORES DEL ENZIMA DPP-4

Las gliptinas son fármacos potenciadores de las hormonas incretínicas al inhibir de forma irreversible la enzima DPP-4 y con ello, la hidrólisis de las incretinas endógenas, aumentando tanto la GIP como el GLP-1^{28,29,31}.

Acción y eficacia

La ventaja con respecto a los aGLP-1 es que se administran por vía oral y son mejor tolerados, aunque su efectividad sobre la HbA1c es algo menor (0,6-1,1 %).

Metaanálisis comparativos con otros ADNI (Karagiannis T et al, 2012)³⁷ han demostrado que los iDPP-4 son inferiores a la metformina en monoterapia, pero que en asociación con la metformina son tan efectivos en el control de la HbA1c como las sulfonilureas o la pioglitazona, sin los efectos adversos sobre el peso corporal que tienen dichos fármacos.

Efectos secundarios

Son fármacos neutros en efectos secundarios, pues no influyen sobre el peso y no producen hipoglucemias.

Según el metaanálisis comentado (Karagiannis T et al, 2012)³⁷ los iDPP-4 presentan menos hipoglucemias que las sulfonilureas y menos efectos secundarios que la pioglitazona. Los efectos secundarios del tipo de nasofaringitis, infecciones urinarias o infecciones respiratorias, mostrados en los ECA, no se han demostrado en este tipo de análisis.

Aunque en modelos animales los iDPP-4 muestran que tienen un buen comportamiento sobre los lípidos, reducen los marcadores de inflamación, el estrés oxidativo, la agregación plaquetaria y mejoran la función endotelial, su efecto CV, según los estudios de no inferioridad CV hasta el momento es su comportamiento básicamente neutro^{38,39}.

El metaanálisis de Mannucci E et al (2016)³⁸ ya señaló que los derivados incretínicos en general no incrementan el riesgo de presentar eventos CV en comparación con placebo o fármaco comparador; pero un iDPP-4, la saxagliptina (SAVOR-TIMI 53) aumentó las tasas de hospitalización por IC⁴⁰. Otros del grupo, como la alogliptina en el EXAMINE, o la sitagliptina en el TECOS, no incrementaron el riesgo de hospitalización por este motivo. Se está a la espera de los resultados del CAROLINA, con linagliptina. La vildagliptina no tiene estudio de no inferioridad CV al no estar comercializada en EE.UU.³⁸⁻⁴⁰.

Analizando globalmente en forma de metaanálisis los diferentes ECA publicados⁴¹ el riesgo de pancreatitis la incidencia global se incrementó en la rama del tratamiento con gliptinas, siendo según este el OR 1,79 (IC 95 % 1,13-2,82, p = 0,013), si bien es cierto que el incremento absoluto de la incidencia de pancreatitis fue del 0,13 %. Un incremento absoluto de riesgo muy pequeño.

Los iDPP-4 pueden utilizarse en la ERC si bien con ajuste de dosis según el FGe en la sitagliptina, saxagliptina, la vildagliptina y la alogliptina. La linagliptina sería la única que no requeriría ajuste de dosis según el FGe⁴². La vildagliptina puede aumentar las transaminasas, por lo que se recomienda controles a los 3 meses durante el primer año^{28,29}.

Dosificación

La dosificación de estos fármacos es distinta si se administra en monoterapia o biterapia.

En el primer caso, por ejemplo, la sitagliptina se recomienda 100 mg en dosis única; sin embargo, su asociación con la metformina (la situación más frecuente) obliga a 50 mg/12 horas. La saxagliptina en dosis única de 5 mg; la alogliptina 25 mg una vez al día; la vildagliptina se recomienda 100 mg divididos en dos dosis de 50 mg, mañana y noche; la linagliptina 5 mg una vez al día. Menos esta última, el resto tienen presentacio-

nes con la mitad de dosis a la hora de prescribirlas en la ERC^{28,29}.

Indicaciones

Los iDPP-4 son fármacos con una eficacia moderada en monoterapia y semejante a las sulfonilureas en asociación con la metformina. Son fármacos con escasos efectos secundarios, neutros a nivel ponderal y a nivel CV y que se pueden utilizar en la ERC. Son en la actualidad los ADNI de primera intención en asociación con la metformina, en el paciente anciano o con ERC^{1,2}.

LOS INHIBIDORES DE LOS COTRANSPORTADORES 2 DE LA BOMBA SODIO-GLUCOSA

La última familia de fármacos antidiabéticos no insulínicos es aquella que inhibe la enzima del co-transportador sodio-glucosa (SGLT) en el túbulo renal facilitando la pérdida de glucosa por la orina.

El descubrimiento de este mecanismo proviene de la observación de pacientes afectados de una glucosuria familiar causada por una mutación del gen SGLT-2. Unos pacientes que habitualmente asintomáticos tienen un incremento en la secreción renal de glucosa. Aún teniendo un bajo umbral en la reabsorción de glucosa y con ello glucosuria, están sanos y tienen unos niveles de glucemia normal.

De forma inversa, se conocía que los pacientes con DM2 presentan una alteración en la regulación del SGLT-2 que aumenta la reabsorción renal de glucosa. De ahí que la inhibición de esta enzima reduzca el umbral en la secreción renal de glucosa facilitando el control metabólico en dichos pacientes⁴³.

Fisiopatología

Existen hasta seis SGLT relacionados con el riñón. El SGLT-1 está presente en el intestino delgado y en menor medida en el segmento S3 del túbulo renal proximal donde se reabsorbe el 10 % de la glucosa de la orina. Sin embargo, el SGLT-2 tiene una gran capacidad en los segmentos S1 y S2 del túbulo renal

proximal donde se reabsorbe el 90 % de la glucosa renal. La inhibición del SGLT-2 proporciona un nuevo mecanismo de acción sobre el control metabólico completamente distinto de los utilizados hasta el momento.

Los iSGLT-2 actuales han sido desarrollados sobre la estructura de la floricina, una sustancia aislada de la corteza del manzano. Esta sustancia es un O-glucósido selectivo más de 10 veces en la enzima del SGLT-2 que del SGLT-1. En la actualidad los iSGLT-2 derivan o de los O-glucósidos o de los C-glucósidos⁴³.

Acción y eficacia

La ventaja de los iSGLT-2 es que pueden reducir la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal generando una glucosuria sin que con ello se afecte la función renal. Y por otro, que pueden reducir la glucemia y con ello revertir la glucotoxicidad generada por la insulinorresistencia. Este mecanismo, además, puede complementar a otros ADNI incluida a la misma insulina⁴³. La glucosuria generada por la dapagliflocina en monoterapia estuvo asociada con una pérdida neta diaria de entre 200-300 kcal lo que demostró que este fármaco era capaz de producir una pérdida de peso de más de 2 kg en 24 semanas (básicamente de grasa visceral). Otros estudios *ad hoc* aumentaron esta pérdida hasta los 4-5 kg a las 12 semanas. El mecanismo de los iSGLT-2 con una diuresis moderada permite una pérdida de sodio y con ello también la reducción de la presión arterial. A esto, se ha sugerido, que contribuye la diuresis osmótica (glucosa) y la acción de esta familia de fármacos sobre la rigidez de la pared arterial⁴³.

Todo ello, a nivel CV se asoció en metaanálisis comparando distintas ADNI (Zheng SL et al)⁴⁴ que los iSGLT-2 y los aGLP-1 presentaban una mortalidad inferior a la de los iDPP-4, grupo placebo o ninguna clase de tratamiento. A su vez los iSGLT-2 tuvieron menos IC HR 0,62 (IC del 95 %: 0,54 a 0,54) y menos IAM HR, 0,86 (IC del 95 % 0,77 a 0,97) que el grupo control.

En este sentido, análisis comparativos de seguridad de los iSGLT-2 con otros ADNI (Consoli A et al)⁴⁵ muestran que los iSGLT-2 serían beneficiosos en los eventos CV, así la empagliflocina en el Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose (EMPAREG OUTCOME)⁴⁶ como la canagliflocina con el Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)⁴⁷, tuvieron unas reducciones parecidas, de alrededor del 14 %.

En cuanto a la reducción de hospitalización por IC, la empagliflocina (EMPAREG OUTCOME) frente a placebo generó una reducción del 35 % del riesgo relativo (RR), la canagliflocina (CANVAS) frente a placebo un HR 0,67 (0,52-0,87)⁴⁸. Un efecto que se mantuvo en la vida real frente a otros ADNI en el Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (CVD-REAL), HR 0,61 (0,51-0,73)⁴⁹. Se espera al Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE-TIME 58) con la dapagliflocina, para poder afirmar que todas estas características son efectos de clase.

Por último, los iSGLT-2 tienen un buen comportamiento a nivel renal. Los datos del EMPAREG OUTCOME y del CANVAS muestran que producen una reducción FGe de aproximadamente 5 ml/min/1,73 m² y de albuminuria de 30-40 %, por lo que reducirían la evolución de la ERC. Sí que es cierto, por otro lado, que los iSGLT-2 pierden efectividad en el control glucémico en la ERC y no se recomienda⁵⁰.

Efectos secundarios

El primer iSGLT-2 estudiado, la dapagliflocina mostró que era segura y bien tolerada al tiempo que no producía hipoglucemia. Los únicos efectos secundarios encontrados en la fase 3 (dapagliflocina 5 mg/día) fueron las infecciones urinarias y del tracto genital.

Sin embargo, uno de los efectos secundarios que más preocupan de esta familia desde el 2015 (EMA, FDA) es la posibilidad de generar

cetoacidosis en ausencia de hiperglucemia⁵¹. Los casos a partir de los ECA en pacientes con DM2 fueron de 0,2-0,6 casos por 1.000 pacientes/año para empagliflocina (10 o 25 mg), de 0,16 casos por 1.000 pacientes/año para dapagliflocina y de 0,13-0,38 por 1.000 pacientes/año para canagliflocina (100 o 300 mg). El porcentaje mayor se dio en pacientes con DM tipo 1 (DM1) o en pacientes que se encontraban en situaciones de riesgo, sea restricción calórica, deshidratación, reducción de insulina repentina, enfermedad intercurrente, etc.

Otro de los efectos secundarios más mediáticos es el riesgo de amputación de extremidades inferiores. La alarma se dio en la canagliflocina que en el estudio CANVAS mostró 6,3 casos frente a 3,4 por 1.000 pacientes y año (HR 1,97), duplicando los casos frente a placebo. En estos la mayoría fueron amputaciones de dedos o a nivel de metatarso. Por contra, en el estudio del EMPAREG OUTCOME con la empagliflocina, la incidencia entre ambos grupos fue similar (1,9 frente a 1,8 %). Dejando al margen las diferencias en el diseño de los estudios da la sensación que no es un efecto de clase. Registros en la vida real (Fadini GP et al) irían en esta línea⁵².

En 2011 la FDA valoró si la dapagliflocina podría estar asociada al riesgo de cáncer de vejiga y de cáncer de mama. Tras el análisis de 21 ECA lo descartó, entendiendo que dichos ECA acusaban de defectos metodológicos que ponían en duda los resultados. El metaanálisis de Tang H et al⁵³ utilizando todos los ECA disponibles (46 ECA) y realizado por pares con otros comparadores (fueran placebo u otros ADNI) mostró que los iSGLT-2 no estuvieron asociados al riesgo de cáncer en general, el odds ratio (OR) fue de 1,14 (IC 95 % 0,96-1,36), pero hubo diferencias según el tipo cáncer: así, el cáncer de vejiga se incrementó mostrando un OR 3,87 (IC 95 % 1,48-10,08), mayor en la empagliflocina OR 4,49 (IC 95 % 1,21-16,73). Por el contrario, la canagliflocina tuvo un efecto protector en el cáncer gastrointestinal OR 0,15 (IC 95 % 0,04-0,60).

Aún teniendo un buen comportamiento a nivel renal, se ha documentado que en situaciones de deshidratación, diuréticos (natriuresis), antiinflamatorios no esteroideos... en ancianos frágiles los iSGLT-2 pueden generar un fallo renal agudo, por lo que hay que prescribirlos con precaución en estas situaciones⁵⁴.

Con todo, aún sus efectos beneficiosos hay que tener en cuenta que los iSGLT-2 y sobre todo en personas ancianas puede causar deshidratación, hipotensión, infecciones urinarias graves, enfermedades micóticas, fracaso renal agudo, cetoacidosis, e hipoglucemia, sobre todo si se utiliza conjuntamente con otros fármacos, sean antidiabéticos o no.

Dosificación

La dosis inicial de empagliflozina recomendada es de 10 mg diarios, tanto en monoterapia como en tratamiento asociado, incluso con insulina. La dosis máxima sería de 25 mg. Aunque la canagliflozina tiene dos presentaciones de 100 y de 300 mg, 100 mg sería la dosis recomendada en FGe >60 ml. La dapagliflozina con presentaciones de 5 y 10 mg, siendo 10 mg la dosis recomendada.

Al margen de los ECA los iSGLT-2 no estarían recomendados en la ERC moderada o grave habida cuenta su pérdida de eficacia y riesgo de fallo renal.

Indicaciones

Se recomiendan los iSGLT-2 solos, pero fundamentalmente en asociación con la metformina u otros ADNI en el 2.º escalón terapéutico cuando no se alcanzan los objetivos metabólicos. Sobre todo, en pacientes con eventos CV previos, con FRCV, alto RCV, y/o sobrepeso. Estas recomendaciones están recogidas en las principales GPC, como las de la ADA o Canadá.

POSICIONAMIENTO SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Todas las GPC están de acuerdo en que la modificación de los estilos de vida, incidiendo en la dieta y el ejercicio, son parte fundamental del tratamiento de la DM2; sin embargo,

no todas recomiendan esta estrategia como la única al inicio del tratamiento. Los Standards of Medical Care in Diabetes de la ADA¹, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2018⁵⁵... al tiempo que determinan el objetivo metabólico (individualizado según las características del paciente), e introducen la modificación de los estilos de vida, añaden al mismo tiempo el tratamiento farmacológico (figura 3.1). Sin embargo, tanto la GPC de la redGDPS⁵⁶ (figura 3.2), la UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)², la Diabetes-Canada 2018⁵⁷, la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 154 y 116)⁵⁸... plantean, un compás de espera de 2-3 meses con modificación de los estilos de vida antes de introducir la terapia farmacológica si el objetivo HbA1c no supera el 1,5 % del objetivo fijado (Diabetes-Canada 2018)⁵⁷.

Inicialmente la metformina (grado de recomendación A) sería el ADNI a elegir si la HbA1c fuera inferior a 9 % en monoterapia; pero si este es ≥ 9 % se recomienda iniciar la biterapia con metformina y otro ADNI dependiendo de las características del paciente. Características como la esperanza de vida, el tiempo de evolución de la DM2, la posibilidad de riesgo de hipoglucemia o de incremento de peso, o presentar una ERC con una FGe reducida, alteraciones cognitivas, un coste elevado de fármaco o según preferencias del paciente (inyectables, por ejemplo).

Sin embargo, en la actualidad dentro de estas se distingue como sobresaliente el hecho de si el paciente ha presentado algún evento CV, en cuyo caso se valora la introducción de la empagliflozina y/o liraglutide (grado de recomendación A) y/o la canagliflozina (grado de recomendación C). Fármacos que han mostrado efectos preventivos a CV. El mismo comportamiento se planteará si en monoterapia la metformina no alcanza los objetivos a los 3 meses de seguimiento. Estas recomendaciones son idénticas en todas las actualizaciones de las principales GPC, sean de la redGDPS⁵⁶ Diabetes Canadá 2018⁵⁷, NICE², la AACE 2018⁵⁵, la SIGN 154 y 116⁵⁸...

Figura 3.1. Algoritmo terapéutico propuesto por la ADA¹

Diagnóstico, iniciar intervenciones sobre los hábitos de vida, establecer el objetivo de A1C y comenzar tratamiento farmacológico basado en la A1C:

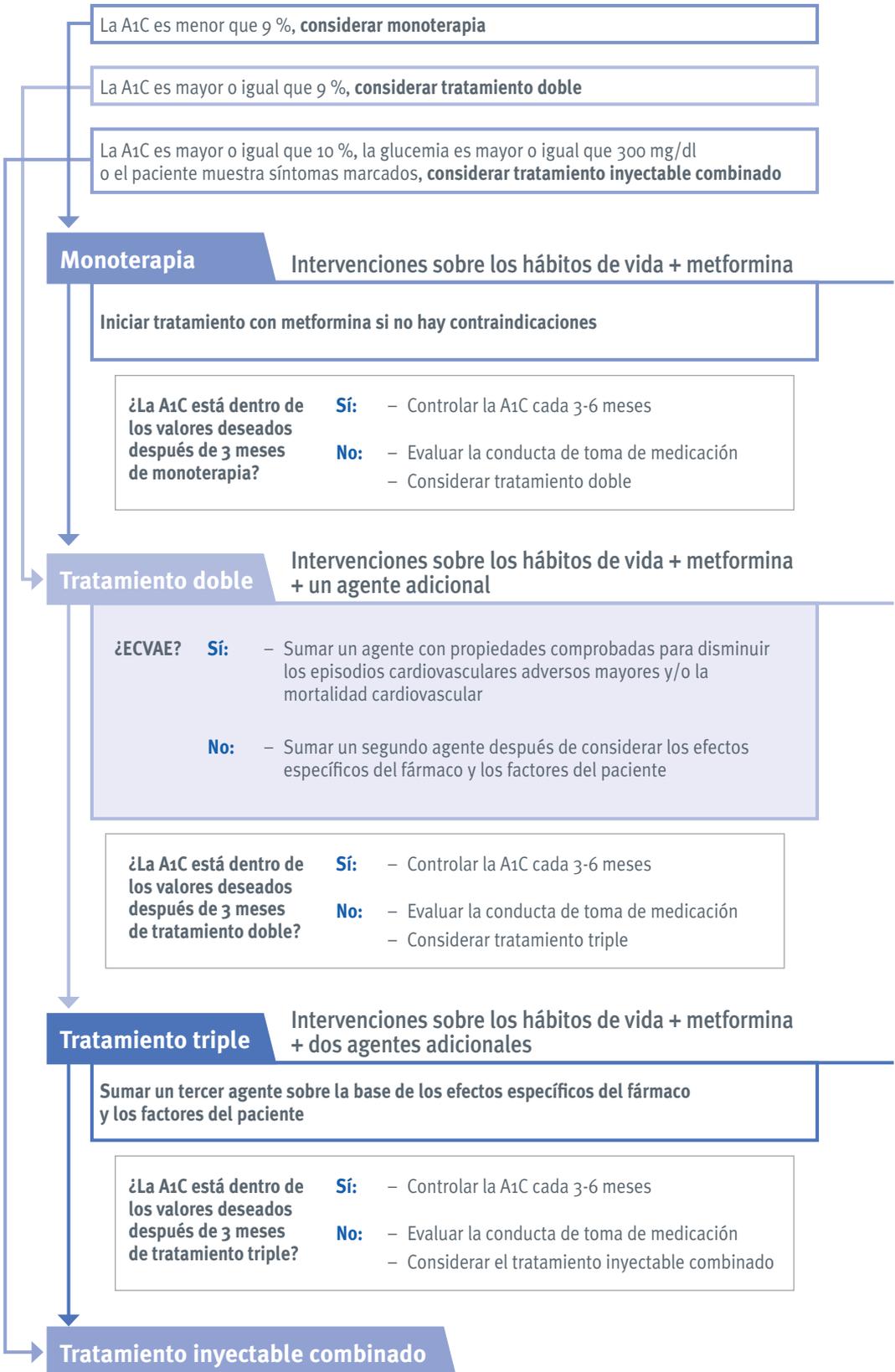
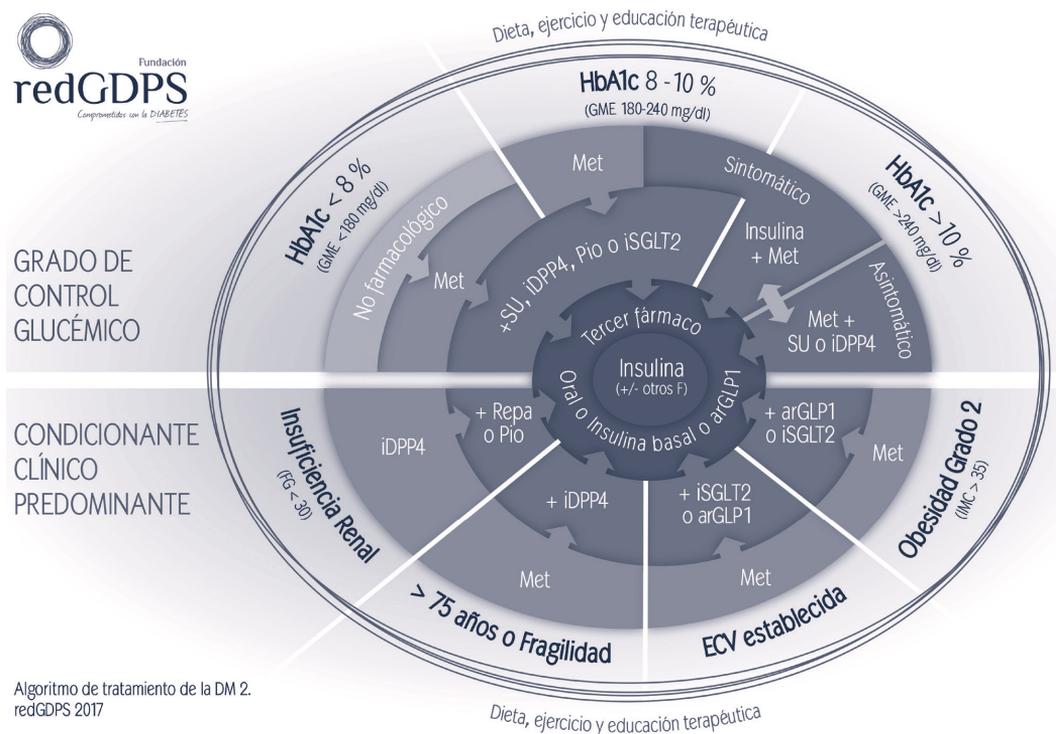


Figura 3.2. Actualización 2017. Esquema de tratamiento de la redGDPS



TOMADO DE: ARTOLA S. ACTUALIZACIÓN DEL ALGORITMO DE HIPERGLUCEMIA 2017 DIABETES PRÁCTICA. 2017;08(02):57-60.

En otro sentido, diversas GPC, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)⁵⁹, NICE²... siguen considerando a las sulfonilureas, si están indicadas, como la alternativa más coste-efectiva en el 2 escalón terapéutico, tanto por su coste (baratas) como en años de vida ajustado por calidad (QALY) ganados.

Si la HbA_{1c} es $\geq 1\%$, la glucemia ≥ 300 mg/dl o existen signos de hiperglucemia o de descompensación metabólica se recomienda el tratamiento inyectable con insulina y/o otro fármaco oral o inyectable (aGLP-1).

Todas las GPC plantean un ajuste o cambio del tratamiento ADNI entre 3-6 meses según características del paciente. Planteándose una triterapia o la adición de insulina.

3.2. Insulinas

La insulina es el pilar del tratamiento para personas con diabetes tipo 1 y puede ser necesaria en diversas ocasiones en personas

con diabetes tipo 2. En este trabajo nos vamos a centrar en el empleo de la insulina en las personas con diabetes tipo 2.

TIPOS DE INSULINA

Las insulinas existentes en vistas a su utilización práctica las podemos clasificar de manera que reproduzcan los dos patrones diferentes que sigue la secreción de insulina en condiciones fisiológicas; uno que ocurre de forma continua a lo largo del día, conocido como “patrón basal” y cuyo objetivo iría dirigido a mantener la homeostasis de la glucosa en ayunas y el otro que ocurriría en respuesta a la ingesta y que es conocido como “patrón prandial”⁶⁰⁻⁶³.

• Insulinas basales

- **Insulina NPH.** La *neutral protamine Hagedorn* (NPH) es una insulina de acción intermedia resultante de añadir un retardante (protamina) a la insulina humana regular y que presenta un pico de acción máxima de 4 a 6 horas y una duración to-

tal aproximada de unas 12 horas. Se usa en una o dos dosis diarias y puede combinarse con fármacos orales.

- **Insulina glargina.** *Glargina u100*: es un análogo de insulina que presenta un perfil más constante que el de la NPH, sin picos y con una duración de hasta 18-24 horas. Su eficacia en la reducción de la HbA1c, administrada una vez al día, es similar a la de la insulina NPH administrada 1-2 veces al día. Tiene una menor variabilidad en su absorción, tanto intra como interindividual, con respecto a insulina NPH, lo que simula mejor la secreción basal fisiológica de insulina. Debe administrarse una vez al día a cualquier hora, pero siempre a la misma hora. La mayoría de estudios se han realizado con administración nocturna, ajustando la dosis según los valores de glucemia de la mañana, aunque puede ser preferible administrarla por la mañana en caso de aparecer hipoglucemias nocturnas. La principal ventaja respecto a NPH es el menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas. En el mercado nos encontramos con dos tipos de insulina glargina u100: glargina u100 e insulina glargina biosimilar –cuyo perfil de acción es prácticamente superponible a glargina u100.

Glargina u300: Es una nueva formulación de glargina que presenta una reducción del volumen de la inyección en dos tercios, resultando en una superficie de precipitado más pequeña. Presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético más plano y más prolongado que glargina u100, con un efecto mantenido sobre la glucemia de hasta 36 horas. Tiene menor riesgo de hipoglucemias y similar reducción de HbA1c que glargina u100. Se administra una vez al día, preferiblemente a la misma hora aunque, si es necesario, se puede usar hasta 3 horas antes o después de su hora de administración habitual. Al tratarse de una glargina, u300 cuenta además con los datos de seguridad

cardiovascular a largo plazo, resultado del estudio ORIGIN⁶⁴.

- **Insulina detemir.** Se trata de un análogo de insulina cuya duración de acción depende de las dosis administradas. Así, a dosis de 0,2 u/kg de peso, la duración es de unas 12 horas, mientras que a dosis de 0,4 u/kg llega a alcanzar las 20 horas de duración, por lo que en ocasiones puede hacer necesaria la utilización de dos dosis diarias.
- **Insulina degludec.** También es un análogo de insulina con una semivida mayor de 24 horas y duración de acción mayor de 42 horas. Se aconseja la administración de una dosis diaria aproximadamente a la misma hora aunque dadas sus características permite una gran flexibilidad con periodos entre dosis que van desde 8 a 40 horas.
- **Insulinas prandiales**
 - **Insulina regular, rápida o cristalina.** Esta insulina no contiene sustancias destinadas a retardar su absorción. Su acción se inicia a los 30 minutos tras la inyección subcutánea, con un pico máximo entre 2 y 4 horas y una duración máxima de unas 6 horas. Se puede utilizar tres veces al día antes de las tres principales comidas diarias o bien en una sola dosis antes de una o más comidas, unida a dosis de insulina basal. Se presentan con una concentración de 100 u/ml y algunas en forma de viales para uso con jeringuilla convencional.
 - **Análogos de insulina de acción ultrarrápida.** Las insulinas Lispro, Aspart y Glulisina son análogos de insulina muy similares, cuya acción comienza a los 5-15 minutos, con un pico máximo a los 30-90 minutos y una duración de acción máxima de 3-4 horas. La principal ventaja de este tipo de insulinas es que pueden administrarse justo antes o incluso después de la ingesta a diferencia de las insulinas regulares que deben administrar-

se 15-30 minutos antes de la comida. Con su uso se consigue una menor incidencia de hipoglucemias que con las insulinas regulares. Podemos encontrar en el mercado insulinas con concentración de 100 u/ml y una presentación con 200 u/ml.

- **Insulinas premezcladas.** Consisten en una combinación fija de insulina basal con insulina regular o un análogo rápido de insulina buscando una acción mixta basal y prandial. Las presentaciones disponibles en el mercado tienen distintas proporciones de insulina prandial (25, 30, 50 y 70 %). Se administran generalmente dos veces al día, antes del desayuno y de la cena, aunque también pueden ser administradas tres veces al día antes de las principales comidas. El uso de insulinas premezcladas permite una menor flexibilidad que la pauta bolo basal y una mayor presencia de eventos hipoglucémicos (tabla 3.1).

PAPEL DE LAS NUEVAS INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

En sujetos no diabéticos, existe una secreción continua de insulina durante todo el día,

a la vez que con la ingesta de comida se produce un rápido aumento de la concentración de insulina plasmática a los 30-45 minutos seguido por una disminución a los valores basales a las 2-3 horas. El objetivo del tratamiento insulínico es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena.

Las insulinas tradicionales, NPH e insulina regular presentan algunas dificultades para reproducir el efecto metabólico producido por la secreción de insulina endógena. Así, la insulina humana regular presenta una absorción demasiado lenta desde el lugar de administración, lo que puede resultar en una hiperglucemia posprandial, mientras que la duración de su acción es demasiado prolongada, lo que puede provocar una hipoglucemia tardía. Por su parte, la insulina protamina lenta de Hagedorn (NPH o insulina intermedia) comienza su acción entre 1-2 horas después de su administración, su efecto máximo se produce entre 4 y 6 horas y su duración (12-13 horas) presenta variabilidad inter e intraindividual, con lo que es difícil remedar la secreción continua de insulina por parte del

Tabla 3.1. Insulinas comercializadas 2018

Insulina		Inicio	Pico máximo	Duración	Aspecto		
Prandiales	Ultrarrápidas	Aspart	10-15 min	1-2 h	3-5 h	Claro	
		Glulisina					
	Lispro	100 UI/ml	200 UI/ml				
Rápidas		30 min	2-4 h	6 h	Claro		
Basales	Intermedias	NPH	1-2 h	4-8 h	12 h	Turbio	
	Prolongadas	Glargina	100 UI/ml	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
			300 UI/ml	3-4 h	Sin pico	24-36 h	Claro
		Detemir	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro	
Degludec	1-2 h	Sin pico	24-42 h	Claro			
Mezclas	Con insulina humana	Rápida + NPH	30 min	Doble	12 h	Turbio	
	Con análogos de insulina	Aspart + NPA	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	
		Lispro + NPL	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	

ADAPTADA DE: DIABETES PRÁCTICA. 2017;08(SUPL EXTR 4):1-24. DOI: 10.26322/2013.7923.1505400425.03

páncreas ya que presentan un control deficiente de la glucemia posprandial y un riesgo incrementado de hipoglucemia retardada⁶⁵⁻⁶⁷.

Gracias a las técnicas de recombinación genética y mediante el cambio en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana se desarrollaron los análogos de acción basal y los de acción rápida.

Con la aparición hace unos años de análogos de acción basal o prolongada: glargina y detemir, se consiguió reproducir con más precisión el perfil de la insulina basal ya que presentan perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos prolongados, constantes y sin picos. Comienzan su efecto 1-2 horas después de su administración y su duración de acción llega hasta 24 horas. Igualmente, con estos análogos se logra reducir la variabilidad de absorción intrapaciente con un perfil mucho más estable y predecible respecto a la NPH. Todas estas características nos permiten conseguir un mejor control glucémico con menos tasas de hipoglucemias y un menor incremento de peso que los producidos con las insulinas más antiguas.

Recientemente se han lanzado al mercado dos nuevas insulinas basales con un perfil de acción que podemos llamar ultraprolongado que mejoran las características de los análogos basales anteriormente comercializados ya que presentan un control glucémico similar, pero con una duración de acción que supera las 24 horas y con una disminución del riesgo de presentar hipoglucemias: glargina u300 y degludec.

Glargina u300, según los resultados del metaanálisis de los estudios EDITION 1, 2 y 3 en pacientes con DM2, logra consistentemente un control glucémico similar al obtenido con glargina u100 pero con un riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturna, significativamente menor. En pacientes con DM1, el estudio EDITION 4 mostró un descenso similar de la HbA1c en comparación con glargina u100, y una menor frecuencia de hipoglucemias nocturnas durante el periodo de ajuste de

la insulina. En personas con DM2 y 65 o más años, glargina u300 ha demostrado lograr un control glucémico similar al obtenido con glargina u100 con una disminución significativa del riesgo de hipoglucemia^{68,69}. Con respecto a estudios en vida real, el DELIVER 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluó la efectividad clínica y comparada de glargina u300 en condiciones reales de uso en personas que cambiaban a glargina u300 o a otras insulinas basales. La cohorte de cambio a glargina u300 se asoció con un menor riesgo de hospitalización por hipoglucemia (-33 %), de visita a urgencias (-38 %) y de consultas externas (-23 %) que la cohorte de cambio a otras insulinas basales⁶⁴.

En la reunión de la Asociación Americana de Diabetes del 2018 se ha presentado el estudio BRIGHT⁷⁰, que compara insulina glargina u300 con insulina degludec u100 en pacientes con DM2 que inician el tratamiento con insulina. Los resultados mostraron un control glucémico comparable y no inferior de G300 en la semana 24 (objetivo principal del estudio) y una reducción de hipoglucemias comparable durante el periodo completo del estudio. Sin embargo, la tasa de hipoglucemias durante el periodo de titulación fue menor con glargina u300, tanto en cualquier momento del día como durante el periodo nocturno.

La insulina degludec es un nuevo análogo basal acilado de insulina, con una mayor duración de la acción que la glargina o la detemir con una semivida de aproximadamente 25 horas y que puede llegar a las 42 horas al aumentar la dosis. La eficacia clínica de degludec se ha evaluado en el programa BEGIN, con demostración tanto en DM1 como en DM2 de no inferioridad frente a la glargina u100⁷¹. En un metaanálisis combinado 22 de los estudios de fase 3, ha habido reducción de hipoglucemias totales (RR = 0,91 [0,83-0,99]) y sobre todo nocturnas frente a glargina u100 (RR = 0,74 [0,65-0,85])⁷². En cuanto al perfil de seguridad, según el estudio DEVOTE no hubo diferencias significativas en los even-

tos cardiovasculares entre insulina degludec y glargina u100⁷³. Por su coste superior, en España se ha restringido su prescripción, mediante visado de inspección, a pacientes tratados con insulinas y análogos de acción prolongada que necesitan dos inyecciones basales diarias y que tengan riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemia.

Dado el perfil de glargina u300 y degludec, su uso permite una mayor flexibilidad en los horarios de administración, no teniendo que administrarse necesariamente a la misma hora del día.

En las personas con diabetes *mellitus* tipo 2 los análogos de acción prolongada, tanto los más antiguos como los de aparición más reciente pueden ser utilizados junto con otros fármacos antidiabéticos orales o inyectables, de tal forma que sus acciones se complementan mejorando el control de la glucemia.

INICIO E INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO INSULÍNICO

El tratamiento con insulina en las personas con diabetes tipo 2 puede hacerse en el momento del diagnóstico o a lo largo del seguimiento:

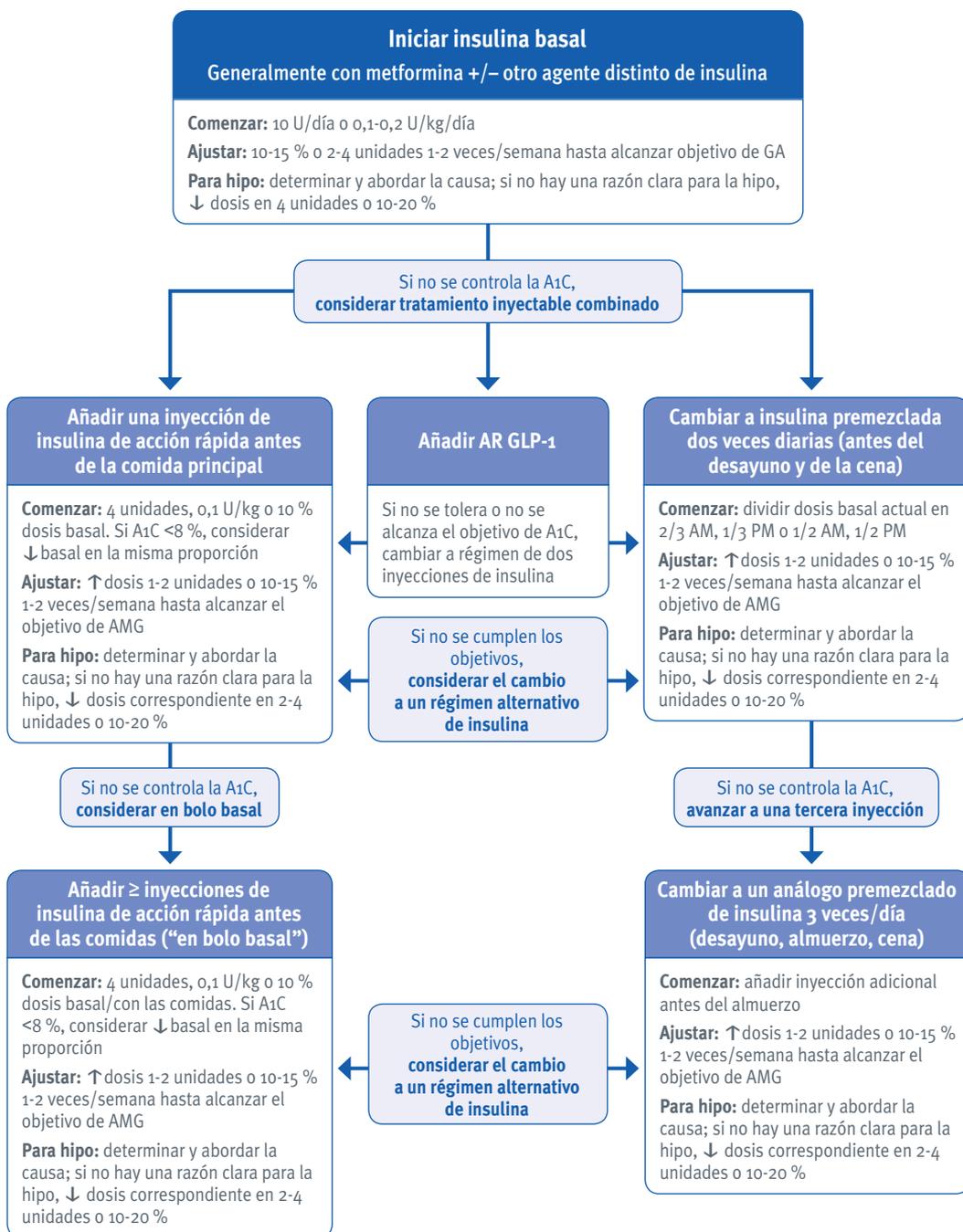
- Al comienzo de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes. Debe sospecharse un déficit de insulina grave, especialmente con HbA_{1c} > 9 %.
- Durante el seguimiento puede ser necesaria la insulinización transitoria ante determinadas circunstancias o episodios intercurrentes (enfermedad febril, traumatismos graves, tratamiento corticoideo, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones, etc.) o la insulinización permanente, cuando con fármacos no insulínicos no se consigue el control glucémico adecuado para las características individuales del paciente.

Las principales guías de práctica clínica como las de la ADA en su posicionamiento de 2018

recomiendan el comienzo del tratamiento insulínico si la HbA_{1c} es mayor o igual de 10 % o glucemia mayor o igual que 300 mg/dl o el paciente muestra síntomas cardinales. Igualmente recomienda considerar el inicio del tratamiento con insulina en aquellas personas con diabetes que no logren un control adecuado de la glucemia con el uso de tres fármacos antihiperoglucemiantes en combinación⁷⁴ (figura 3.3). Por su parte, la AACE y el American College of Endocrinology (ACE) recomiendan considerar diversos factores en el momento de decidir comenzar con el tratamiento insulínico. Así, la guía recoge que la decisión debe ser tomada en colaboración con el paciente, dependiendo en gran medida de su motivación, la presencia de complicaciones, la edad, el bienestar general, el riesgo de hipoglucemia, el estado general de salud, y el coste del tratamiento. La guía nos recuerda que en pacientes que toman dos agentes antihiperoglucemiantes orales y que presentan una HbA_{1c} > 8 % y/o una diabetes de larga duración pueden ser candidatos a añadir una insulina ya que tienen menos probabilidades de alcanzar las cifras objetivo de HbA_{1c} con un tercer fármaco hipoglucemiante oral. Aunque la adición de un aGLP-1 como tercer agente puede reducir con éxito la glucemia, con el tiempo muchos de estos pacientes necesitarán insulina. La guía AACE recomienda igualmente el inicio del tratamiento insulínico cuando se presente una HbA_{1c} > 9 % junto con síntomas de hiperoglucemia⁵⁵. Similares recomendaciones, hace la guía de insulinización de la redGDPS⁷⁵ (figura 3.4).

En el caso de personas con debut de diabetes *mellitus* tipo 2 que presenten marcada hiperoglucemia y se encuentren sintomáticos, debe considerarse un tratamiento combinado de insulina con antidiabéticos orales (generalmente metformina) hasta que se resuelva la glucotoxicidad. Una vez resuelta puede suspenderse el tratamiento insulínico y controlar la hiperoglucemia con otros fármacos antidiabéticos^{60,61}.

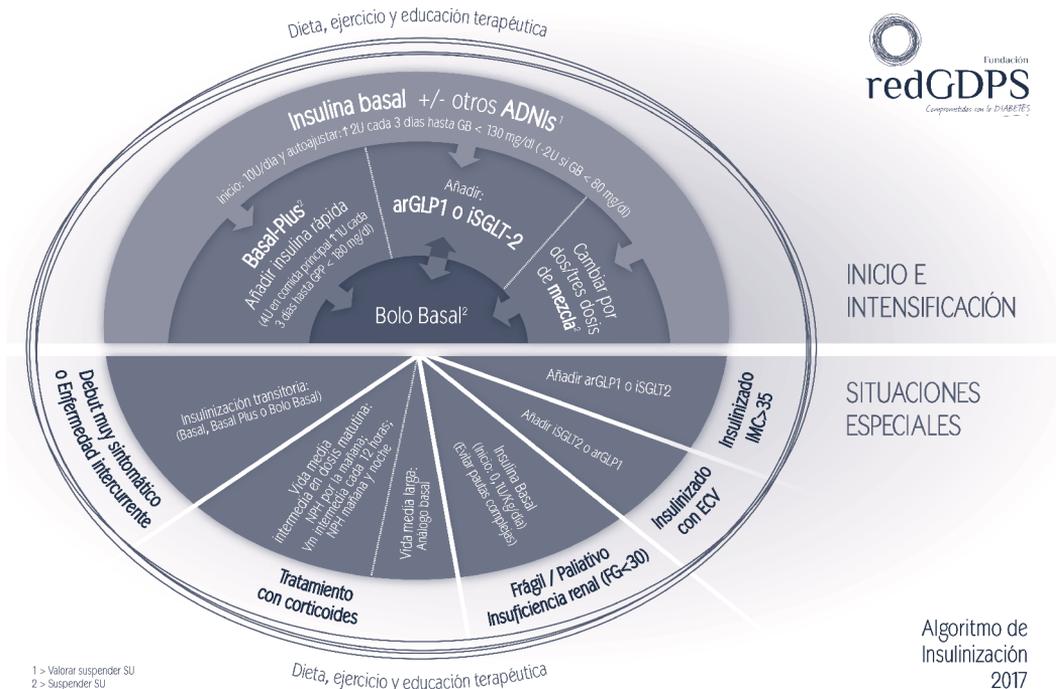
Figura 3.3. Algoritmo de insulinización propuesto por la ADA⁷⁴



El comienzo del tratamiento insulínico en pacientes asintomáticos que presenten un insuficiente control con otros fármacos antihiper glucemiantes se realizará preferiblemente con una insulina basal (NPH o detemir antes de acostarse, glargina y degludec a cualquier hora) a dosis de 10 u o 0,2 u/kg en obesos. Se recomienda mantener el tratamiento anterior del paciente si estaba tomando met-

formina, inhibidores de la dipeptidil péptidasa 4 (IDPP4), agonistas de los receptores GLP1 (arGLP-1) o inhibidores de los SGLT2 (iSGLT-2). Se valorará disminuir o suspender el tratamiento con sulfonilureas, glinidas y pioglitazona. En caso de mantener las sulfonilureas se considerará la disminución de dosis para evitar hipoglucemias. El ajuste de dosis se hará según las glucemias basales

Figura 3.4. Algoritmo de insulinización redGDPS 2017



ARTOLA MENÉNDEZ S. CONSENSO PARA LA INSULINIZACIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA REDGDPS. DIABETES PRÁCTICA 2017;08(SUPL EXTR 4):1-24.

subiendo en dos o cuatro unidades (Glucemia basal > 180 mg/dl) cada 3 días. En caso de glucemias basales menores del límite preestablecido (glucemia basal < 80 mg/dl) se procederá a disminuir la dosis. El objetivo a conseguir será el de tener una glucemia basal en ayunas entre 80 y 130 mg/dl^{60,61}.

Intensificación del tratamiento

Si en 3-4 meses no se consiguen los objetivos glucémicos con insulinas basales a una dosis mayor de 0,5 U/kg, habría que plantearse la intensificación terapéutica. Según las últimas guías, la intensificación puede hacerse añadiendo un arGLP1 o un iSGLT-2 como alternativa a la adición de nuevas inyecciones de insulina o añadiendo dosis de insulina prandial o cambiando a dosis de premezclas^{60,61,74,55}.

La intensificación del tratamiento con insulina en general se realiza añadiendo dosis de insulina prandial antes de las comidas con al-

guna de las pautas basal plus o bolo basal, o mediante el uso de dosis de premezclas:

• Basal plus

Consiste en agregar bolos de insulina prandial bien sea insulina regular o análogos de acción rápida a la insulina basal, empezando generalmente con un bolo antes de la comida principal o en aquella en que el paciente presente un mayor aumento de glucemia posprandial. La dosis de inicio sería de 4 u o un 10 % de la insulina basal que se inyecte el paciente, administrada antes de la comida principal. Esta dosis se irá ajustando progresivamente mediante la medida de la glucemia posprandial a las 2 horas del inicio de la ingesta hasta conseguir una glucemia 180 mg/dl. Para los ajustes se añadirá cada 3 días 1 o 2u o un 10-15 % si los valores sobrepasan los 180 mg/dl en la glucemia posprandial a las 2 horas. En caso de hipoglucemia determinar y abordar la causa y en caso de no existir una razón cla-

ra para la hipoglucemia disminuir la dosis correspondiente en 2-4 u o en un 10-20 %.

Si no conseguimos los objetivos de HbA_{1c} propuestos se añadirá una nueva dosis de insulina rápida (regular o análogo) antes de otra ingesta (desayuno o cena), preferiblemente la que tenga una mayor glucemia posprandial, llegando de esta manera a la pauta basal bolo.

• Basal bolo

Esta pauta consiste en la administración de una dosis de insulina basal junto a 3 dosis de insulina prandial. Generalmente se administra un 50 % de la dosis total de insulina como basal y el otro 50 % de la dosis como insulina de acción prandial antes de las tres comidas principales. Desafortunadamente, aunque el régimen basal bolo es el régimen propuesto unánimemente como la opción más potente y el escalón final en los algoritmos de intensificación del tratamiento para la DM tipo 2, no disponemos de ensayos que muestren su superioridad frente a otras opciones.

• Insulinas premezcladas

Las insulinas premezcladas pueden ser utilizadas una vez optimizada la dosis de insulina basal si se requiere además un control posprandial o bien en aquellos que parten de glucemias muy elevadas HbA_{1c} >9 %. La estrategia más utilizada para el inicio de la insulinización con este tipo de insulinas es el uso de premezclas al 30/70 o 25/75 administrada antes del desayuno y cena comenzando bien por 10 u antes de dichas comidas o repartiendo un 50-60 % antes del desayuno y un 40-50 % antes de la cena después de calcular la dosis total diaria partiendo de 0,3 u/kg peso/día. Posteriormente se ajustarán las dosis según la medición de glucemia. Se recomienda la realización de al menos 3 glucemias capilares diarias. Incluirán tanto pre como posprandiales. Además, se recomiendan perfiles de 6 puntos ocasionales realizados

en el periodo de acción de la dosis que se va ajustar, subiendo 1-2 unidades dos veces por semana hasta alcanzar los objetivos propuestos. Así, la dosis de mezcla del desayuno se ajustará según la glucemia de antes de la comida. En caso de hipoglucemias procederemos a disminuir la dosis.

En caso de glucemias preprandiales altas antes de la cena a pesar de los ajustes o en los casos en que no se consigan los objetivos de HbA_{1c} propuestos, se aconseja añadir una tercera dosis de insulina premezclada antes de la comida del mediodía comenzando con 4 U o el 10 % de la dosis diaria total de insulina.

Podríamos considerar el uso de insulinas premezcladas como alternativa al régimen basal plus o basal bolo en sujetos candidatos a un tratamiento menos complejo, con pautas fijas; pero, en cualquier caso, es imprescindible hacerlo en el contexto de un adecuado programa educativo de modificaciones del estilo de vida. Aunque el tratamiento con insulinas premezcladas se considera un régimen menos flexible, puede ser de utilidad en pacientes con horario regular, con glucemias en ayunas relativamente bajas (GB 150 mg/dl) y HbA_{1c} elevadas (HbA_{1c} > 9%). Como desventaja presentan mayor riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso, y obliga a suplementos intermedios de hidratos de carbono.

• Transferencias de una pauta de insulina a otras⁶¹

- De una dosis diaria de NPH a glargina: Sustituir el 100 % de la dosis y luego ajustar.
- De dos dosis diarias de NPH a glargina: Reducir la dosis un 20 %.
- De NPH a detemir: mantener la misma dosis.
- De insulina glargina 100 u/ml a glargina 300 u/ml: Mantener la misma dosis, aunque posteriormente puede ser necesario incrementarla.

- De otras insulinas basales a glargina 300 u/ml: Se hará de unidad a unidad si la insulina basal se estaba administrando en una sola dosis diaria y si se estaba en dos o más dosis, administrando en dos o más dosis, reducir la dosis de glargina a 300 en un 20 %.
- De una dosis de insulina basal a dos dosis de insulina premezclada: se mantendrá la dosis total repartiéndola 2/3 en el desayuno y 1/3 en la cena.
- De dos dosis de premezcla a bolo basal con análogos: disminuir la dosis total previa de la fracción NPH de la mezcla en el 20-30 %, que se administrará como análogo lento. Repartir la dosis de insulina rápida o ultrarrápida en las 3 comidas y ajustar posteriormente.

Para finalizar debemos recordar que el tratamiento con insulina debe ir siempre acompañado de educación diabetológica para su manejo, ya que este tratamiento requiere el adiestramiento en distintas técnicas (aprendizaje de la técnica de inyección, zonas de administración y absorción, rotación, material para inyección, conservación de la insulina, realización de automedidas de glucemia), un plan nutricional (manejo de la relación de insulina con los hidratos de carbono), realización de ejercicio y enseñanzas sobre la prevención, reconocimiento y abordaje de la hipoglucemia. La educación ha de ser individualizada, explorando los conocimientos, creencias, miedos, etc., de tal manera que estos puedan ser desmontados. La educación debe adaptarse al ritmo del paciente. Es fundamental la implicación y coordinación en la labor educativa de todos los profesionales implicados en el manejo de la persona con diabetes.

Siempre que sea posible es aconsejable usar pautas de autoajuste por el propio paciente, ya que son seguras y estimulan la participación activa de la persona con DM en su tratamiento. La titulación de las dosis de insulina

por el paciente es igual o más efectiva que la realizada por el profesional sanitario y reduce el número de visitas presenciales⁷⁶.

INSULINA/ANÁLOGO DEL RECEPTOR GLP-1: TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO

En caso de que los pacientes estuvieran ya en tratamiento con un aGLP-1, como norma general, este no debe ser suspendido al iniciar el tratamiento con insulina basal⁷⁴.

En aquellas personas con diabetes que presentan un mal control de la glucemia en tratamiento con insulina basal, la combinación con aGLP-1 es recomendada por la mayor parte de las guías de práctica clínica ya que consigue una reducción de la HbA_{1c} y de la glucemia posprandial igual o ligeramente más eficaz que añadir bolos de insulina prandial y con una mejor evolución ponderal, menores tasas de hipoglucemia y reducción de las dosis de insulina^{74,55}.

Diversos estudios han demostrado que la adición de un aGLP-1 a la insulina basal es tan eficaz o ligeramente superior a la adición de insulina prandial cuando no se consigue el control de la HbA_{1c} a pesar de tener un buen control de la glucemia basal y que este mejor control se produce con pérdida de peso y menor riesgo de hipoglucemia^{77,78}.

Recientemente se han aprobado por las agencias reguladoras dos productos combinados dobles fijos que se administran una vez al día y que contienen insulina basal más un aGLP-1: insulina glargina más lixisenatida e insulina degludec más liraglutida.

Esta pauta estaría especialmente indicada en diabéticos tipo 2 obesos en los que pautas con mayores dosis de insulina podrían incrementar el peso, en personas que presenten un alto riesgo de hipoglucemia, en aquellos que hayan sufrido un evento cardiovascular y/o en aquellos que no quieran o no puedan usar pautas inyectables más complejas de insulina⁷⁹. ►►

CAPÍTULO 3 • Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. January 2018 Volume 41, Supplement 1.
2. UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] Published date: December 2015 Last updated: May 2017.
3. 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.
4. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as firstline treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ*. 2016 Jan 8;352:h6748. doi: 10.1136/bmj.h6748.
5. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos Med* 2012;9:e1001204.
6. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;20;340:c2181.
7. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-61.
8. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, et al. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):547-553. doi: 10.2337/dc17-2231. Epub 2018 Jan 5.
9. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb 28. pii: S2213-8587(18)30025-1. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30025-1 [Epub ahead of print].
10. Genuth S. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? No, It's Time to Move On!. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):170-5. doi: 10.2337/dc14-0565.
11. Abrahamson MJ. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? Yes, They Continue to Serve Us Well! *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):166-9. doi: 10.2337/dc14-1945.
12. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, et al. ADOPT Study Group. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1552-60. doi: 10.2337/db10-1392. Epub 2011 Mar 17.
13. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Send to Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1291-1302.
14. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jan;3(1):43-51.
15. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, et al. TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):e82. doi: 10.2337/dc12-0954.
16. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The Effect of Oral Antidiabetic Agents on Glycated Hemoglobin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1859-64.
17. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in subjects with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-94.
18. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
19. Hanefeld M, Cagatay T, Petrowitsch D, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.
20. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35: 1073-8.
21. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-87.

22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al, on behalf of the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
23. Kernan WN, Viscoli CM, Furie LH, et al for the IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321-31.
24. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al for the ACT NOW Study. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
25. Mills EP, Brown KPD, Smith JD, et al. Treating nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a review of efficacy and safety. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018 Jan;9(1): 15-28. Doi: 10.1177/2042018817741852. Epub 2017 Dec 7.
26. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.
27. Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ.* 2016 Aug 16;354:i3903. doi: 10.1136/bmj.i3903.
28. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1696-705.
29. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):574-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONHA.107.735795.
30. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al on behalf of the DURATION-4 Study Group. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4) A 26-week double-blind study. *Diabetes Care.* 35:252-8, 2012.
31. Nauck MA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care.* 2013;36(7)2126-32.
32. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
33. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
34. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Feb;6(2):105-113. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6. Epub 2017 Dec 6.
35. Jia X, Alam M, Ye Y, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a Meta-Analysis of Recent Cardiac Outcome Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018 Feb;32(1):65-72. doi: 10.1007/s10557-018-6773-2.
36. Howse PM, Chibrikova LN, Twells LK, et al. Safety and Efficacy of Incretin-Based Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):733-742. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.06.014. Epub 2016 Aug 12.
37. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
38. Mannucci E, Monami M. Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2017 Jan;34(1):1-40. doi: 10.1007/s12325-016-0432-4. Epub 2016 Nov 14.
39. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15(2):112-20. doi: 10.1111/dom.12000. Epub 2012 Sep 20.
40. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(7):689-97.
41. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(2):284-286.
42. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014 Oct;37(10):2864-83. doi: 10.2337/dc14-1296.

43. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013 May;15(5):392-402. doi: 10.1111/dom.12064. Epub 2013 Feb 6.
44. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, Meeran K. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1580-1591.
45. Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Mar;17(3):293-302. doi: 10.1080/14740338.2018.1428305. Epub 2018 Jan 19.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erundo N, et al for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57
48. Wu JH, Foote C, Blomster J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016. 4:411-419
49. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017;136(3):249-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190. Epub 2017 May 18.
50. Pecoits-Filho R, Perkovic V. Are SGLT2 Inhibitors Ready for Prime Time for CKD? *Send to Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):318-320. doi: 10.2215/CJN.07680717.
51. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2300-2302. doi: 10.1056/NEJMc1701990.
52. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):680-681. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30257-7. Epub 2017 Jul 18.
53. Tang H, Dai Q, Shi W, et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2017 Oct;60(10):1862-1872. doi: 10.1007/s00125-017-4370-8. Epub 2017 Jul 19.
54. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, et al. Potential Hypoxic Renal Injury in Patients With Diabetes on SGLT2 Inhibitors: Caution Regarding Concomitant Use of NSAIDs and Iodinated Contrast Media. *Diabetes Care.* 2017 Apr;40(4):e40-e41. doi: 10.2337/dc16-2200. Epub 2017 Jan 27.
55. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary. *Endocr Pract.* 2018;24(1):91-120.
56. Patxi Ezkurra Loiola y miembros de la redGDPS. Guía de Actualización en Diabetes tipo 2 de la Fundación redGDPS. Web redGDPS. 2016. Acceso 06-06-2018. <http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161005/>
57. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
58. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154-Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Acceso 06-06-2018. <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>
59. CADTH Report / Project in Briefs. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011-2017 May. Second-Line Therapy for Type 2 Diabetes. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481572/>
60. Mata M. Tipos de insulina. *Diabetes Práctica* 2017;08(Supl Extr 4):1-24.
61. Girbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Mar;65 Suppl 1:1-8.
62. Osakidetza. Gobierno vasco. Departamento de Salud. INFAC. Información farmacoterapéutica. Actualización de insulinas. INFAC. VOLUMEN 25. Nº 03.2017.
63. Mediavilla Bravo JJ. Coordinador. Guías clínicas Semergen. Diabetes Mellitus. Barcelona. Euro-medice. 2015. Disponible en: http://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf

64. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
65. Gimeno Orna JA. Las nuevas insulinas. *Bioequivalentes. Diabetes Práctica* 2015;06(01):32-35.
66. Tapia Ceballos L. Nuevas insulinas. Actualización. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(1):65-71.
67. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613. Review.
68. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235-43.
69. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17:859-867,2015.
70. Cheng AYY, Rosenstock J, Ritzel R, et al. Similar glycaemic control and less or comparable hypoglycemia with insulin glargine 300 u/mL (Gla-300) vs. degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve T2DM on antihyperglycemic drugs ± GLP-1 RAs—the BRIGHT randomized study. *Diabetes* 2018; 67: 301-OR.
71. Insulina Degludec. Ficha Nuevo Medicamento a Examen N°238, 2016. Disponible en:http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjun-tos/1/insulina-degludec/Insulina_degludec_FI-CHA.Pdf
72. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84.
73. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32.
74. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes- 2018. *Diabetes Care* 2018;41(supl 1):s73.s85.
75. Artola Menendez S. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la RedGDPS. *Diabetes Práctica* 2017;08(Supl Extr 4):1-24.
76. Harris SB, Yale JF, Berard L, et al. Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycaemic control as a physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial. *Diabetes Care* 2014;37:604-10.
77. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2763-73.
78. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228-34.
79. Ezkurra Loiola P. Intensificación del tratamiento con insulina. Transición de pautas. *Diabetes Práctica* 2017;08(Supl Extr 4):12-6.



CAPÍTULO 4

Adherencia terapéutica e inercia clínica en diabetes

Flora López Simarro

El grado de control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en las personas con diabetes está muy lejos de las recomendaciones dadas por la guías de práctica clínica, a pesar de tener a nuestro alcance cada vez mayor número de fármacos para el tratamiento de la glucemia, la presión arterial y los lípidos.

El análisis de grandes bases de datos permite valorar el grado de control glucémico alcanzado en diferentes poblaciones. En nuestro entorno se ha detectado que el 44,5 % presentan HbA_{1c} > 7 % y 20,3 % HbA_{1c} > 8 %¹, siendo estas cifras similares a los datos publicados en otros países desarrollados. Por otro lado, no se han encontrado variaciones relevantes del control glucémico en la última década.

Las razones por las que muchos pacientes no alcanzan los objetivos adecuados son múltiples y complejas. Entre las causas que se relacionan con el mal control de las personas con DM2 se han descrito la falta de adherencia terapéutica a los fármacos por parte del paciente y la inercia terapéutica del profesional para iniciar o intensificar tratamientos cuando estos están indicados.

4.1. Adherencia terapéutica

Se define adherencia terapéutica como el grado en el que la conducta del paciente,

en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica. Respecto a la adherencia a la medicación se considera adecuada la administración igual o superior al 80 % de las dosis prescritas (comprimidos y/o inyectables). El proceso por el que los pacientes toman los fármacos lleva implícito una serie de conceptos: inicio del tratamiento, implementación de manera más o menos correcta de la toma y persistencia o tiempo que el paciente toma el tratamiento hasta que se interrumpe definitivamente².

PREVALENCIA E IMPACTO DE LA FALTA DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Los estudios realizados en práctica clínica real han demostrado que la falta de adherencia a la medicación para antidiabéticos orales es muy frecuente, pudiendo ser la causa de las diferencias encontradas en los resultados clínicos respecto a los ensayos clínicos con fármacos. Un estudio que valoró las tasas de adherencia al año de iniciar tratamiento farmacológico con inhibidores de la DPP-4, sulfonilureas y glitazonas encontró que estas fueron del 47,3 %, 41,2 % y 36,7 % respectivamente, siendo estas cifras aún más bajas a los dos años de seguimiento³.

Un metaanálisis que evaluó la asociación entre la adherencia a la medicación y el riesgo de hospitalización y mortalidad por todas las causas, encontró que las tasas promedio de adherencia fue del 63,2 % y las personas con diabetes con buena adherencia tuvieron una

tasa de hospitalización 10 % más baja y una tasa de mortalidad por todas las causas 28 % menor comparado con los pacientes con mala adherencia⁴.

Un análisis especial merecen las personas tratadas con insulina y fármacos inyectables en los que la falta de adherencia puede ser más importante debido a la ansiedad por la autoinyección y el temor a la hipoglucemia⁵. Existen pocos estudios que valoren la adherencia a la insulina por las dificultades existentes para analizarla, debido a la variabilidad en las dosis y la posibilidad de desechar plumas que no contienen la dosis completa para la administración.

VALORACIÓN DE LA FALTA DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

En la actualidad, la mayoría de los programas de gestión de historias clínicas de los sistemas de salud de las diferentes comunidades autónomas permiten visualizar las recetas retiradas de farmacia por el paciente, así como calcular el porcentaje de adherencia de los diferentes fármacos prescritos. Este sistema tiene mejor correlación con los resultados clínicos que la adherencia autocomunicada por parte del paciente⁶.

La valoración de la adherencia se debería hacer de forma rutinaria por todos los profesionales que prescriban, dispensen o controlen

pacientes. Esta evaluación debe realizarse sin culpabilizar a la persona. Las intervenciones para evaluar la adherencia deben priorizarse en una serie de situaciones (tabla 4.1)².

FACTORES RELACIONADOS CON LA FALTA DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

La falta de adherencia es un fenómeno complejo en el que se han encontrado más de 400 determinantes individuales (143 con efecto positivo sobre la adherencia, 155 con efecto negativo y 102 con efecto neutro)².

Se trata, pues, de un fenómeno multidimensional que está determinado por la interacción de múltiples causas, unas susceptibles de ser modificadas y otras no, que hacen que la predicción de la falta de adherencia a nivel individual sea difícil de realizar. Además, la adherencia puede ser cambiante a lo largo del tiempo para la misma persona, pudiendo pasar de ser adherentes a no adherentes en función de las circunstancias personales.

La falta de adherencia puede ser intencionada, siendo la que ocurre cuando el paciente decide no iniciar o continuar el tratamiento, por temor a reacciones adversas, creencias, etc. y no intencionada, que sucede cuando el paciente quiere seguir el tratamiento indicado, pero no lo consigue por motivos fuera de su control (olvidos, falta de comprensión de las instrucciones, incapacidad para pagar el tratamiento, etc.).

Tabla 4.1. Situaciones en las que priorizar la valoración de la adherencia

• Cuando no se consiguen los objetivos de control
• Tras un alta hospitalaria para conciliación farmacológica
• Indicación reciente de un nuevo fármaco
• Cambio en el régimen o dosis del tratamiento
• Cuando el paciente solicita ayuda con los medicamentos
• Cuando se recetan varios medicamentos a la vez
• Si se presentan efectos secundarios con los fármacos

MODIFICADA DE SPAIN⁵.

Se reconocen cinco grupos de factores que influyen en la adherencia a los medicamentos: factores relacionados con el paciente, factores relacionados con la enfermedad, factores relacionados con los tratamientos, factores socioeconómicos y factores relacionados con el sistema sanitario (tabla 4.2)^{2,6,7}.

Tabla 4.2. Factores determinantes de la adherencia^{4,5,6}

Efecto positivo sobre adherencia	Efecto negativo sobre adherencia
<i>Factores relacionados con el paciente</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Sexo femenino • Mayores ingresos económicos • Tener mayor nivel educativo • Estar casados • Creencia de que la patología es amenazante 	<ul style="list-style-type: none"> • Jóvenes • Varones • Menores ingresos económicos • Menor nivel educativo • Solteros y divorciados • Tener depresión asociada • Tabaquismo activo
<i>Factores relacionados con la enfermedad</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes de más años de evolución • Tener asociadas enfermedades cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes de pocos años de evolución • No tener conciencia de enfermedad
<i>Factores relacionados con los tratamientos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Regímenes simples • Dosis de una vez al día • Combinaciones a dosis fijas • Participación del paciente en la elección del tratamiento • Tener mayor número de fármacos prescritos 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos secundarios de los fármacos • Disminución de la calidad de vida en relación con los tratamientos • Complejidad del régimen terapéutico • Frecuencia de dosis y distribución de dosis diarias • Fármacos inyectables
<i>Factores socioeconómicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Tener apoyo familiar y social 	<ul style="list-style-type: none"> • Tener conflictos familiares • Desempleo, pobreza, no tener seguro médico
<i>Factores relacionados con el sistema sanitario</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Tener acceso a fármacos financiados 	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil acceso a la atención médica • Aumento del copago de farmacia • Tener prescripciones de diferentes profesionales • No recibir instrucciones sobre los fármacos

HERRAMIENTAS QUE HAN DEMOSTRADO EFECTIVIDAD PARA MEJORAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

La Organización Mundial de la Salud reconoce que “aumentar la efectividad de las intervenciones sobre la adherencia puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora en los tratamientos médicos específicos”. Si bien los métodos actuales para mejorar la adherencia en patologías crónicas son complejos y no muy eficaces. Aun así, hay estudios que han demostrado la efectividad de algunas intervenciones para mejorar la adherencia en personas con diabetes⁸. En la tabla 4.3 se presenta un resumen con grados de recomendación.

SIMPLIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

La simplificación de los tratamientos se consigue reduciendo la frecuencia de dosis diaria. Es conocido que los fármacos que se administran una vez al día presentan mejores tasas de adherencia que si son administrados varias veces al día.

Las asociaciones de fármacos a dosis fijas también han demostrado mejorar la adherencia y el control glucémico respecto a la utilización de los fármacos por separado.

UTILIZACIÓN DE ORGANIZADORES DE MEDICACIÓN

La utilización de “pastilleros” semanales y la preparación en farmacia del Sistema Perso-

nalizado de Dosificación facilitan la cumplimentación farmacológica.

REDUCCIÓN DE LOS COPAGOS

Cuando los pacientes han de realizar mayor aportación económica para conseguir los fármacos, disminuye la adherencia. Así mismo, la reducción de los copagos ha demostrado aumentar las tasas de cumplimentación.

APOYO DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

Para aumentar la adherencia tenemos a nuestro alcance la utilización de las nuevas tecnologías. Actualmente es posible recurrir a intervenciones a través de internet y de telefonía móvil. Hay evidencia para mejorar la adherencia con llamadas telefónicas recordatorias en pacientes en los que se detecta dificultades en la toma de los fármacos, así como la utilización de mensajes de textos recordatorios.

En la actualidad la mayoría de las personas, incluido los de mayor edad, disponen de teléfonos móviles en los que es fácil poner alarmas recordatorias de la toma de fármacos.

INTERVENCIONES COGNITIVO-EDUCATIVAS REALIZADAS POR DIFERENTES PROFESIONALES

Son intervenciones diseñadas para educar y motivar a los pacientes basándose en el concepto de que los pacientes que entienden su enfermedad y su tratamiento tendrán más probabilidades de ser adherentes a los

Tabla 4.3. Intervenciones que han demostrado ser efectivas con grados de recomendación

Utilizar fármacos con posologías sencillas, al ser posible 1 vez al día	A
La asociación de fármacos a dosis fijas en el mismo comprimido puede ayudar a reducir la carga farmacológica	B
Apoyarse en las nuevas tecnologías para recibir alerta de pacientes no adherentes y poder enviarles mensajes y llamadas telefónicas	A
Utilizar intervenciones con componentes educativos, así como dar <i>feedback</i> sobre adherencia en las entrevistas con los pacientes	A

TOMADA DE LÓPEZ-SIMARRO⁸.

mismos. Estos programas forman parte de la educación terapéutica que han de recibir todas las personas con diabetes.

INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS

Utilizar herramientas de entrevista motivacional e intervenciones de psicoterapia breve aplicadas en consultas pueden mejorar la adherencia, manejando las percepciones de la persona en términos de aceptación del tratamiento. Los pacientes de médicos que son buenos comunicadores y cuando existe una buena relación médico-paciente presentan mejores cifras de adherencia. Es muy importante cómo se lleva a cabo la realización de la primera prescripción de un fármaco nuevo, ya que de cómo se haga va a depender que el paciente decida iniciarlo o no.

En nuestro entorno, las intervenciones descritas anteriormente, pueden ser aplicables. La simplificación de los tratamientos, así como impartir educación sanitaria, depende de los profesionales sanitarios. La reducción de los copagos y facilitar historias clínicas informatizadas con sistemas de alertas de pacientes no adherentes, la utilización de nuevas tecnologías como los mensajes de telefonía móvil, depende de las administraciones sanitarias.

Dado que no hay evidencia de que la baja adherencia puede ser “curada”, los métodos eficaces para mejorar la adherencia deben mantenerse durante el tiempo que se necesita el tratamiento y las intervenciones necesarias se han de aplicar en la práctica clínica de una manera rentable utilizando las intervenciones adecuadas a cada persona.

4.2. Inercia clínica

La medicina basada en la evidencia recomienda al médico iniciar y ajustar tratamientos para llegar lo más rápidamente posible a los objetivos fijados. A pesar de esto, se produce la inercia clínica o el retraso injustificado en el inicio o la intensificación de los tratamientos. Recientemente se ha incluido

otro concepto en el término de inercia terapéutica que es la “no desintensificación” de los tratamientos en aquellos pacientes en los que no se ha demostrado beneficio del control intensivo o que presentan un riesgo elevado de sufrir hipoglucemias, como pueden ser ancianos, personas frágiles o con escasas expectativas de vida⁹.

Al analizar la inercia terapéutica en los diferentes estudios, se aprecian dos datos constantes: la intensificación de los tratamientos se realiza con cifras muy elevadas respecto a los objetivos de control y el tiempo que se tarda en intensificar los mismos, está muy lejos de lo recomendado por las guías de práctica clínica. En la actualidad, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan fijar objetivos de control individualizados para cada paciente y escalar tratamiento cada 3 meses si no se consiguen dichos objetivos.

Diferentes estudios han demostrado cómo el tratamiento intensivo de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular en estadios precoces tras el diagnóstico de la diabetes, producen un beneficio importante a largo plazo reduciendo las complicaciones macro y microvasculares, así como la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, lo que se ha llamado “efecto legado”. Retrasar un año la intensificación del tratamiento en pacientes con HbA_{1c} ≥ 7 %, 5 años después se asoció con un aumento significativo del riesgo de complicaciones (67 % cardiopatía isquémica, 51 % accidente cerebrovascular, 64 % insuficiencia cardíaca) respecto a las personas en las que sí se intensificó el tratamiento¹⁰.

El grado de control para los diferentes factores de riesgo cardiovascular es escaso, lo que hace que las personas con diabetes estén expuestas a un riesgo excesivo de sufrir complicaciones. Una revisión sistemática que valoró el grado de control en personas con diabetes para HbA_{1c}, presión arterial y c-LDL, encontró que solo conseguían los objetivos en Europa el 50 % para HbA_{1c}, 23 % para la presión arterial y 49,2 % para el c-LDL¹¹.

El grado de inercia en personas con diabetes es elevado. Un estudio realizado en nuestro entorno con 301.144 personas con diabetes, encontró que no se intensificaban tratamientos en pacientes que estaban tratados con dos fármacos orales, para el 26,2 % de las personas con HbA_{1c} >7 % y 18,1 % con HbA_{1c} >8 %. La intensificación con un tercer fármaco oral se realizaba con HbA_{1c} de 8,7 % y con insulina con cifras de HbA_{1c} de 9,4 %¹². Estas cifras son similares a las encontradas en el Reino Unido, donde se intensificaba el tratamiento con antidiabéticos orales o insulina con HbA_{1c} de 9,1 % y 9,7 % para las personas que tomaban dos o tres antidiabéticos orales y se tardaba un promedio de 7 años en realizar la intensificación¹³.

Al analizar si la introducción del concepto “objetivos individualizados” ha reducido las cifras de inercia terapéutica, como cabría de esperar, se aprecia que no ha sido así, siendo peor el control en personas más jóvenes, con menos años de evolución de la diabetes y sin complicaciones ni comorbilidades¹, por lo que la “individualización del tratamiento” no debería ser una excusa para no intensificar con terapias seguras, amparándonos en la seguridad del paciente.

Merece una especial consideración la inercia en relación con el tratamiento insulínico. En general, la terapia con insulina en la práctica clínica se introduce tarde, cuando el paciente ha estado expuesto durante largos períodos de tiempo a cifras elevadas de glucemia. Esta demora para el inicio y la intensificación del tratamiento insulínico, probablemente sea debida al miedo del paciente y del profesional a las hipoglucemias y por las dificultades que puede presentar el manejo de pautas más complejas de insulinización. En un estudio que analizó la inercia para intensificar el tratamiento en pacientes con insulina basal, detectó que la insulinización basal se realizó con HbA_{1c} de 9,7 % y solo se intensificó el tratamiento (añadiendo otras insulinas o análogos del receptor GLP-1) en el 36,6 % de los mismos, tardando 3,7 años en intensificar para HbA_{1c} >7,5 %¹⁴. En la actualidad,

la comercialización de análogos de insulinas basales con perfiles más planos y de mayor duración puede reducir la inercia al disminuir el riesgo de hipoglucemias.

Probablemente tenga gran importancia para mantener la inercia clínica en los profesionales la incertidumbre que produce la variabilidad en las recomendaciones de las guías (para objetivos de control y el orden para utilizar los tratamientos).

INTERVENCIONES PARA DISMINUIR LA INERCIA TERAPÉUTICA

FORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES

Mejorar el conocimiento de los profesionales en las guías de práctica clínica y en la consecución de objetivos individualizados. Realizar formación a los profesionales en self-audit para valorar la atención prestada e implantar mecanismos de mejora que ayuden a reducir la inercia.

SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES DE LOS PROFESIONALES

Algunos autores han realizado algunas propuestas de gran utilidad para individualizar los objetivos y personalizar el tratamiento. En la tabla 4.4 se presentan unas recomendaciones¹⁵. También se ha propuesto la “Regla del 3” para intensificar tratamientos si la HbA_{1c} estuviera fuera del objetivo de control: 1) medición de la HbA_{1c} cada 3 meses, 2) intensificar tratamiento cada 3 meses si no se consigue el objetivo de HbA_{1c} y 3) iniciar insulina cuando proceda (incluido pacientes con ≥ 3 fármacos que no están en el objetivo de control)¹⁶.

APOYO DEL SISTEMA SANITARIO

Alertas en la historia clínica informatizada

La historia clínica informatizada permite adaptar sistemas de alerta que informen de las exploraciones pendientes de realizar, la falta de consecución de los objetivos de control y el uso de fármacos según los algoritmos de tratamiento. Estos avisos electrónicos permiten al médico tomar decisiones inmediatamente, en presencia del paciente. Los

Tabla 4.4. Herramientas que pueden ayudar a alcanzar los objetivos individualizados de HbA1c

Contenidos	Metodología
1. Establecer el objetivo de HbA1c	Individualizar el tratamiento junto con el paciente
2. Calcular la distancia desde el objetivo	HbA1c de base - HbA1c objetivo: ↓ HbA1c media esperada en doble o triple terapia, es aproximadamente del 1 %
3. Distancia desde el objetivo es >1,5 %	Considere la posibilidad de añadir insulina al anterior régimen de tratamiento
4. HbA1c de base es predictora de la ↓ de HbA1c durante el tratamiento	Cada ↑ 0,5 % de la HbA1c se asocia con 0,2 % de mayor reducción de la HbA1c durante el tratamiento

TOMADA DE ESPOSITO ET AL¹⁵.

sistemas de alertas informáticas serán la herramienta que con más probabilidad permita combatir la inercia clínica, aunque tienen el inconveniente de ser fáciles de eludir y parecen funcionar solo mientras se presentan.

Incentivos a los profesionales con pacientes mejor controlados

Los incentivos, sobre todo si son económicos, mejoran el grado de control de los pacientes, pero entre sus inconvenientes hay que destacar que los resultados tienden a su nivel de origen cuando los incentivos dejan de aplicarse. Otro inconveniente de los incentivos económicos es que se fijan cifras de control de HbA1c de manera lineal para todos los pacientes y no con objetivos individualizados, lo que hace que esta cifra de HbA1c sea con frecuencia demasiado elevada.

Facilitar tiempo a los profesionales para la gestión de las consultas

El tiempo disponible en consultas de atención primaria suele ser escaso y la persona acude con varios motivos de consulta. Es conocido que la inercia aumenta con visitas más cortas y cuando se han de abordar en la misma consulta diferentes problemas de salud. Si el tiempo en la consulta es escaso, el profesional sanitario tiene a resolver la patología aguda, quedando la patología crónica demorada

para ser resuelta en visitas posteriores lo que alarga el tiempo para la intensificación de los tratamientos.

4.3. Relación entre adherencia terapéutica e inercia clínica

Con frecuencia los profesionales no intensifican tratamientos porque sospechan que los pacientes no son adherentes. En un trabajo que valoró el peso de la adherencia y la inercia en personas con diabetes, se encontró que para HbA1c mal controlada, el 25,8 % presentó inercia, el 24,8 % falta de adherencia y el 11,9 % estaban afectados de ambos comportamientos. Para el c-LDL solo el 3,6 % tenía falta de adherencia, 70,4 % inercia y 16 % falta de adherencia e inercia y para la presión arterial, el 3,5 % tenía adherencia inadecuada, el 54,6 % tenía inercia, y el 21,5 % presentaba problemas de adherencia e inercia. No se encontró relación entre la adherencia de los pacientes y la intensificación de los tratamientos¹⁷.

En la práctica clínica, ante un paciente mal controlado, lo primero que se ha de valorar es si existen dificultades para la adherencia terapéutica (preguntando al paciente y revisando la retirada de farmacia) y si esta es correcta se deben intensificar los tratamientos para reducir la inercia. ►►

CAPÍTULO 4 • Bibliografía

1. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, et al. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012463.
2. Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. Final Report of the ABC Project. (Deliverable 7.1). 2012. [citado 4 Jun 2018]. Disponible en: <http://abcproject.eu/img/abc%20final.pdf>.
3. Farr AM, Sheehan JJ, Curkendall SM, et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther*. 2014;31(12):1287-305.
4. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, et al. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1588-1596.
5. Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, et al. Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for Type 2 diabetes. *Clin Ther* 2016;38:1653-64.
6. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, et al. Concordance between two methods in measuring treatment adherence in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:743-50.
7. Tunceli K, Zhao C, Davies MJ, et al. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:191-7.
8. López Simarro F. ¿Qué método es más efectivo en la mejora de la adherencia terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. *Guía de actualización en diabetes*. Fundación redGDPS. Badalona: Euromedice; 2016. p 66-69.
9. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-Time to re-appraise the terminology? *Prim Care Diabetes*. 2017;11(2):105-106.
10. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100.
11. Khunti K, Ceriello A, Cos X, et al. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:137-148.
12. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):103-112.
13. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411-7.
14. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):401-9.
15. Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Does personalized diabetology overcome clinical uncertainty and therapeutic inertia in type 2 diabetes? *Endocrine* 2013;44(2):343-5.
16. Bieszk N, Reynolds SL, Wei W, et al. "Act on Threes" Paradigm for Treatment Intensification of Type 2 Diabetes in Managed Care: Results of a Randomized Controlled Study with an Educational Intervention Targeting Improved Glycemic Control. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(9):1028-38.
17. López-Simarro F, Moral I, Aguado-Jodar A, et al. Impacto de la inercia terapéutica y del grado de adherencia al tratamiento en los objetivos de control en personas con diabetes. *Semerger*. 2017 Nov 21. pii: S1138-3593(17)30301-5. doi: 10.1016/j.semerg.2017.10.002. [Epub ahead of print]

CAPÍTULO 5

Prevención y manejo de las complicaciones

Asunción Vélez Escalante

La diabetes *mellitus* es el paradigma de patología crónica cuya gravedad radica en la posible evolución de la enfermedad hacia complicaciones de instauración más o menos rápidas (agudas) o a largo plazo (crónicas). Se trata de situaciones amenazantes para la vida que pueden manifestarse como una verdadera emergencia vital, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias y elevados costes en los sistemas sanitarios.

5.1. Complicaciones agudas de la diabetes

HIPOGLUCEMIA

Es la complicación aguda más frecuente y es un factor determinante para alcanzar objetivos de control que condicionan la elección del fármaco para el tratamiento individualizado de los pacientes con diabetes. Esta característica adquiere mayor importancia en población anciana, donde las consecuencias de la hipoglucemia tienden a ser más graves. Los fármacos hipoglucemiantes, como los secretagogos o la propia insulina, son responsables de estos episodios; por eso deben ser evitados o utilizados con prudencia en pacientes frágiles.

La hipoglucemia está infradiagnosticada, en algunas series se comunica una prevalencia inferior al 10 % mientras que en ensayos clínicos se detectan un mayor número de casos. En un estudio de 9-12 meses de seguimiento a pacientes con DM2 en tratamiento con insulina durante más de 5 años, el 64 % experimentaron hipoglucemia y el 25 % experimentaron hipoglucemia grave¹.

La hipoglucemia se define como un valor de glucemia por debajo de 70 mg/dl (aunque no todas las sociedades se ponen de acuerdo en la cifra exacta). Puede manifestarse con síntomas neurovegetativos (sudoración, palidez, temblor, hambre, sueño), neurológicos (visión borrosa, marcha inestable, disartria, convulsiones) o psiquiátricos (confusión, alteración del comportamiento).

Preguntar sobre síntomas de hipoglucemia en pacientes que utilizan estos fármacos debería formar parte de la rutina de consulta. Cuestionarios como el de Clarke (figura 5.1) pueden ser de ayuda para esta tarea².

Los criterios clásicos de diagnóstico lo componen la llamada tríada de Whipple.

TRÍADA DE WHIPPLE

- Síntomas autonómicos o neuroglucopénicos.
- Glucemia < 72 mg/dl.
- Mejoría sintomática tras la administración de hidratos de carbono.

Figura 5.1. Cuestionario de percepción de hipoglucemia

CUESTIONARIO DE PERCEPCIÓN DE HIPOGLUCEMIA · Clarke.es

- 1. Escoja la categoría que mejor le describe (solo una):**
 - a) Siempre tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo.
 - b) Algunas veces tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo.
 - c) Ya no tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo.
- 2. ¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante una bajada de azúcar? (hipoglucemia)**
 - a) Sí b) No
- 3. En los últimos seis meses, ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave SIN pérdida de conocimiento? (episodios en los que se ha sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar usted mismo la situación de hipoglucemia)**
 - a) Nunca b) Una/dos veces c) 1 vez cada 2 meses d) Una vez al mes al mes
 - e) Más de una vez al mes al mes
- 4. En el último año, ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave CON pérdida de conocimiento? (episodios acompañados de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa)**

a) Nunca	b) 1 vez	c) 2 veces	d) 3 veces
e) 5 veces	f) 6 veces	g) 7 veces	h) 8 veces
i) 9 veces	j) 10 veces	k) 11 veces	l) 12 veces o más
- 5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl con síntomas?**
 - a) Nunca b) De 1 a 3 veces c) 2 o 3 veces/semana d) 4 o 5 veces/semana
 - e) Casi cada día
- 6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl sin síntomas?**

a) Nunca	b) De 1 a 3 veces	c) 2 o 3 veces/semana
d) 4 o 5 veces por semana	e) Casi cada día	
- 7. ¿Hasta cuánto ha de bajar su azúcar en sangre para notar síntomas?**

a) 60-69 mg/dl	b) 50-59 mg/dl	c) 40-49 mg/dl	d) inferior a 40 mg/dl
----------------	----------------	----------------	------------------------
- 8. ¿Hasta qué punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en sangre es bajo?**

a) Nunca	b) Casi nunca	c) Algunas veces
d) Casi siempre	e) Siempre	

CLASIFICACIÓN

- Hipoglucemia sintomática documentada: síntomas de hipoglucemia y niveles de glucemia ≤ 70 mg/dl.
- Hipoglucemia asintomática: no presenta síntomas típicos, pero la glucemia es ≤ 70 mg/dl.
- Hipoglucemia sintomática probable: síntomas compatibles de hipoglucemia sin posibilidad de determinación de glucemia.
- Hipoglucemia relativa o pseudohipoglucemia: síntomas compatibles de hipoglucemia con valores de glucemia > 70 mg/dl.
- Hipoglucemia grave: aquella que requiere la ayuda de otra persona para la resolución de la misma.

Las hipoglucemias pueden tener consecuencias muy graves como los accidentes de tráfico, las caídas y fracturas. Las hipoglucemias de repetición, sobre todo de predominio nocturno, pueden condicionar la aparición de deterioro cognitivo y demencia a medio o largo plazo y aumento de la mortalidad cardíaca por arritmias.

TRATAMIENTO

El tratamiento consistirá en la reposición de glucosa vía parenteral si el paciente está inconsciente o vía oral siempre que el nivel de consciencia lo permita siguiendo la “regla del 15” (figura 5.2).

CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD)

Es la complicación hiperglucémica aguda característica de la diabetes tipo 1. Es, incluso, en muchas ocasiones, el debut de la enfermedad, pero también puede ocurrir en personas con diabetes tipo 2. Se desencadena por un déficit de insulina que evoluciona hacia una acidosis metabólica.

Los factores precipitantes suelen ser enfermedades agudas intercurrentes³ (infecciones, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular); debut de la enfermedad; farmacológicos (corticoides, errores en la dosificación de insulina) (tabla 5.1).

La clínica se instaura rápidamente en 24 horas. Los síntomas aparecen progresivamente, al principio se manifiestan los síntomas cardinales de la descompensación hiperglu-

Figura 5.2. Algoritmo de tratamiento de la hipoglucemia

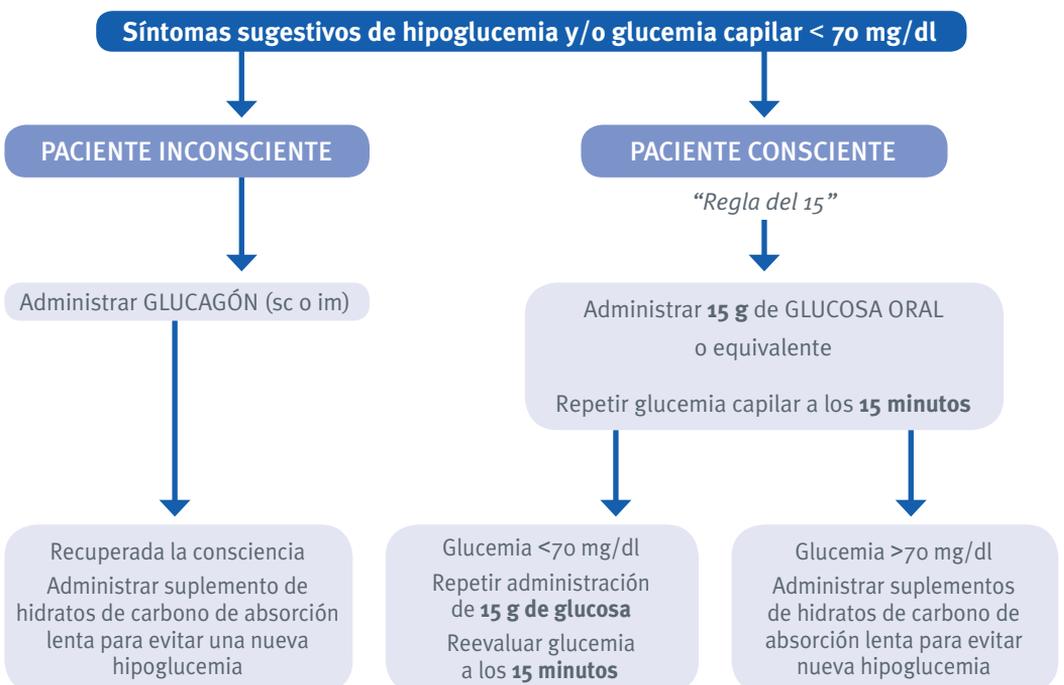


Tabla 5.1. Factores precipitantes frecuentes para CAD

Factores precipitantes de la CAD	
Enfermedades agudas intercurrentes	Infecciones
	Infarto agudo de miocardio
	Accidente cerebrovascular
Debut de la diabetes	
Causas farmacológicas	Errores en la dosificación de insulina
	Corticoides

Tabla 5.2. Diagnóstico diferencial entre CAD y descompensación hiperosmolar

	Cetoacidosis diabética	Estado hiperosmolar
Tipo de diabetes	DM1	DM2
Glucemia	> 250	> 600
pH	< 7,3	< 7,3
Cetonuria	Positivo	Negativo

cémica (poliuria, polidipsia); se acompaña habitualmente de síntomas digestivos (náuseas, vómitos, íleo paralítico); posteriormente aparecen las alteraciones hemodinámicas (taquipnea, taquicardia), signos de desequilibrio hidroelectrolítico y la deshidratación. Si no se trata de forma precoz, puede evolucionar al coma. Los criterios diagnósticos son analíticos: pH < 7,3, bicarbonato < 18 mEq/L, cetonuria positiva y glucemia > 250 mg/dl.

TRATAMIENTO

Se trata de una situación de emergencia que requiere derivación a un servicio de urgencias hospitalario e ingreso para su monitorización y tratamiento. Dicho tratamiento consiste en la restauración del equilibrio hidroelectrolítico con suero fisiológico y corrección de la hiperglucemia con infusión de insulina intravenosa.

La mejor medida preventiva es la educación diabetológica y el entrenamiento o capacitación de los pacientes con diabetes en el manejo de la automonitorización de la glucemia y la cetonuria; saber identificar los signos de

alarma para aplicar medidas correctoras en el menor tiempo posible.

DESCOMPENSACIÓN HIPEROSMOLAR

Esta urgencia hiperglucémica es más frecuente en ancianos o mayores de 60 años, clásicamente en personas con diabetes tipo 2 y es la más grave, ya que la mortalidad en estos casos puede alcanzar el 50 %. Se instaura de forma más insidiosa que la cetoacidosis, apareciendo los síntomas de forma progresiva a lo largo de varios días, comenzando por los síntomas cardinales y evolucionando hasta el deterioro de nivel de consciencia y el coma.

Los factores precipitantes son similares a los de la cetoacidosis, predominando los casos de patología infecciosa de origen respiratorio o urológico. Difícil de diferenciar por el cuadro clínico, la diferencia viene determinada por los exámenes de laboratorio⁴. La glucemia es mayor de 600 mg/dl y la cetonuria negativa (tabla 5.2).

Por la gravedad de la situación requiere igualmente el ingreso hospitalario.

5.2. Complicaciones crónicas microvasculares

RETINOPATÍA

La retinopatía diabética es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en los países desarrollados. Su aparición está muy relacionada con la hiperglucemia mantenida y la duración de la enfermedad. Otros factores que contribuyen a la aparición de daño en la retina son la hipertensión (HTA) y la hipercolesterolemia. Los pacientes con enfermedad renal diabética establecida tienen más probabilidad de presentar también retinopatía. Por ello es recomendable el control de estos tres factores de riesgo (glucemia, presión arterial y colesterol) para prevenir la aparición o, en su defecto, enlentecer la progresión de la lesión retiniana.

Otras alteraciones oculares como el glaucoma o las cataratas se presentan en las personas con diabetes de manera más temprana y frecuente que en la población general.

CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA⁵

Las lesiones que pueden aparecer en la retina son múltiples y diversas; desde distinto tipo de exudados, alteración del calibre de los vasos, microaneurismas y por último, la aparición de neovasos que define la fase proliferativa. La clasificación en función del estadio evolutivo y el tipo de lesiones ayuda a programar la frecuencia del seguimiento y el tipo de tratamiento más adecuado en cada etapa (tabla 5.3).

Mención especial merece el edema macular diabético (EMD), una lesión de la retina independiente de la progresión de la retinopatía, que puede aparecer en cualquier estadio de la enfermedad.

5.2.1.2. CRIBADO

El cribado de retinopatía se debe realizar en todos los pacientes con diabetes tipo 2 en el momento del diagnóstico y con diabetes tipo 1 a los 5 años. Se recomienda el uso de la cá-

Tabla 5.3. Clasificación internacional de la retinopatía diabética (RD)

Cetoacidosis diabética	Estado hiperosmolar
RD no aparente	No hay anomalías
RD no proliferativa leve	Solamente microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodinosas), pero menos que en RD no proliferativa severa
RD no proliferativa severa	RD no proliferativa moderada con cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante). • Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes). • Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante). • Sin signos de retinopatía proliferativa.
RD proliferativa	RD no proliferativa severa y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Neovascularización. • Hemorragia vítrea/prerretiniana.

FUENTE: INTERNATIONAL COUNCIL OF OPHTHALMOLOGY.

mara no midriática para el cribado, ya que detecta la mayoría de las lesiones clínicamente significativas, mejora la eficiencia y disminuye los costes. Si el resultado es normal, se repetirá la prueba cada 2-3 años. Si el cribado es patológico, será más adecuado derivar a un oftalmólogo para realizar un examen ocular exhaustivo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la retinopatía es la fotocoagulación con láser en sus fases avanzadas o proliferativas. La inyección intravítrea de antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) se puede utilizar en fases más tempranas ya que produce menor pérdida de visión periférica y puede retrasar la necesidad de fotocoagulación; siendo igualmente eficaz en el EMD⁶.

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

La enfermedad renal diabética afecta al 20-40 % de las personas con diabetes. Tiene una gran importancia por dos motivos: el primero de ellos es que supone la primera causa de enfermedad renal terminal; el segundo, que aumenta la morbimortalidad de causa cardiovascular y global en las personas que la padecen.

Por otro lado, la presencia de insuficiencia renal en pacientes con diabetes condicionará la decisión del tratamiento, ya que la mayoría de los fármacos antihiper glucemiantes se excretan por vía renal. Esta condición deberá ser tomada en cuenta en la elección del fármaco adecuado y el ajuste de la dosis según el filtrado glomerular.

Se define enfermedad renal crónica como la disminución del filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o la presencia de albuminuria > 30 mg/g en el sedimento urinario, durante al menos 3 meses. Se recomienda realizar dos determinaciones en un periodo de 3 a 6 meses, descartando procesos intercurrentes como infecciones urinarias, insuficiencia cardíaca o fiebre.

CRIBADO

Las pruebas de cribado coste-eficientes para la detección precoz de afectación renal en la diabetes son la estimación del FG mediante la fórmula CKD-EPI y el cálculo de la excreción urinaria de albúmina (CAC) en una muestra de orina matutina. Se recomienda realizar el cribado al diagnóstico en diabetes tipo 2 y a los 5 años de evolución en diabetes tipo 1; y repetirlo al menos con periodicidad anual.

Las tablas de clasificación KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) muestran la estimación del riesgo de mortalidad global y de causa cardiovascular en relación con la progresión de la enfermedad renal, según los niveles de albuminuria y FG⁷ (tabla 5.4).

TRATAMIENTO

El estudio UKPDS demostró que la mejor intervención para prevenir la progresión de enfermedad renal es el estricto control de la presión arterial y la glucemia, independientemente del fármaco utilizado. Se recomiendan niveles de presión arterial < 140/90 mmHg para reducir mortalidad cardiovascular y progresión de la enfermedad renal. Cifras de control inferiores (p. ej., < 130/80 mmHg) pueden ser adecuadas para personas con mayor riesgo individual (p. ej., en presencia de albuminuria) y un control glucémico próximo a 7 % de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), si las condiciones individuales del paciente lo permiten.

Según las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA), los fármacos de primera línea para el tratamiento de la HTA en personas con diabetes son los inhibidores del enzima conversora de angiotensina (IECA) y como alternativa, si estos no son tolerados, los agonistas del receptor de angiotensina (ARA II), ya que han demostrado la prevención y la progresión de la ERC. No se ha demostrado que su utilización en personas con albuminuria sin HTA mejore los resultados renales⁶.

Tabla 5.4. Clasificación pronóstica de la enfermedad renal crónica

Pronóstico de ERC según FGe y la albuminuria KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

-  Riesgo bajo. Si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar de ERC
-  Riesgo moderadamente aumentado
-  Riesgo alto
-  Riesgo muy alto

FUENTE: KDIGO. KIDNEY INTER. SUPPL. 2013;3:1-150.

Los nuevos grupos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes, como los inhibidores SGLT-2 y análogos GLP-1 se han posicionado como fármacos de protección renal. Los ensayos clínicos con empagliflozina, canagliflozina y liraglutida han demostrado la disminución del riesgo de aparición de enfermedad renal o del agravamiento de una nefropatía ya existente.

NEUROPATÍA DIABÉTICA. PIE DIABÉTICO

Las complicaciones relacionadas con la neuropatía (ulceraciones y amputaciones del pie diabético) son una causa importante de mortalidad y discapacidad para las personas con diabetes, y comportan un elevado coste para los sistemas sanitarios.

La etiología del pie diabético es multifactorial y se basa en dos pilares fundamentales, la neuropatía y la enfermedad arterial periférica (figura 5.3). La que más peso tiene es la neuropatía, debida fundamentalmente a la hiperglucemia mantenida y a que los productos finales de la glicosilación afectan a la mielina de los nervios periféricos. La aparición de neuropatía está condicionada por la falta de control glucémico: cuanto más altos sean los niveles de HbA1c y más tiempo se mantengan elevados, más aumenta la probabilidad de aparición de lesión neuropática.

La afectación de los nervios periféricos es distal y simétrica y afecta tanto al componente sensitivo (de protección), al motor (deformidad por atrofia de musculatura intrínseca), y al autónomo (sequedad y alteración de la

Figura 5.3. Factores etiopatogénicos en el pie diabético

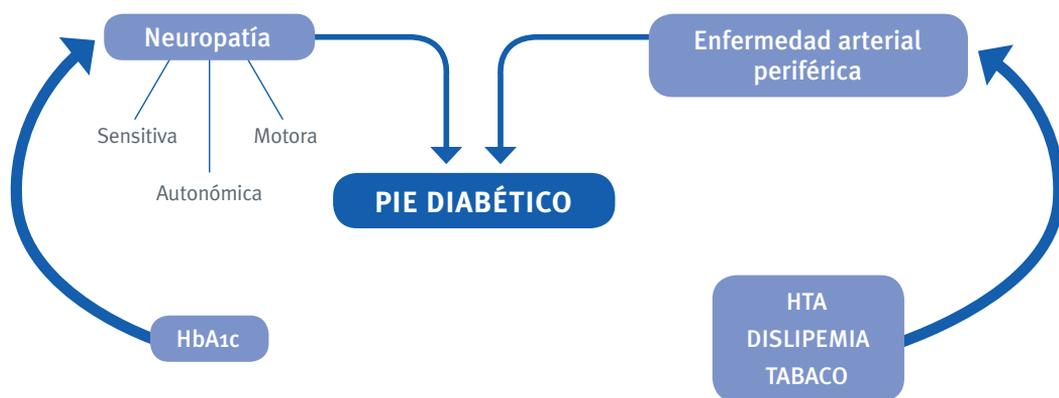


Tabla 5.5. Clasificación de riesgo del pie diabético

Nivel de riesgo	Características	Seguimiento
Bajo riesgo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
Riesgo aumentado	Neuropatía o ausencia de pulsos u otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses
Alto riesgo	Neuropatía o pulsos ausentes junto con deformidad o cambios en la piel o úlcera previa	Cada 1-3 meses
Pie ulcerado		Tratamiento individualizado. Considerar derivación

FUENTE: GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN DM2, REDGDPS.

piel). Esta afectación predispone a la aparición de deformidades y cambios en el apoyo plantar, condicionando la formación de callosidades que sufrirán hemorragias subquerráticas por microtraumatismos de repetición.

La aparición de la úlcera es la etapa previa a la amputación en el pie diabético.

El segundo mecanismo en importancia es la isquemia de la enfermedad arterial periférica. En este caso son otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) los responsables directos de esta patología. La HTA y la dislipemia coexisten con la diabetes en más del 50 % de los casos. Por ello se hace indispensable en el seguimiento de las personas con diabetes, el control de la presión arterial (TA), las cifras de lípidos y el tabaquismo.

CRIBADO

Es importante reconocer de forma temprana y tratar apropiadamente la neuropatía en los

pacientes con diabetes, ya que hasta el 50 % de los casos pueden pasar desapercibidos.

Se recomienda la detección precoz de neuropatía realizando inspección y evaluación anual de la sensibilidad protectora con el monofilamento 5,07; la sensibilidad vibratoria con diapasón de 128 Hz y la exploración vascular con el índice tobillo-brazo (ITB).

El test del monofilamento es una prueba barata, accesible y con una elevada sensibilidad para la detección de neuropatía en las personas con diabetes.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO (tabla 5.5)

La identificación del pie de riesgo permite clasificar el grado de riesgo del pie diabético según los datos obtenidos de la inspección y exploración anual en consulta, y programar las visitas de seguimiento de manera individualizada⁸.

5.3. Complicaciones crónicas macrovasculares

La enfermedad cardiovascular arteriosclerótica entendida como la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica, es la principal causa de morbimortalidad en las personas con diabetes⁹. Para disminuir su riesgo es evidente la importancia del control glucémico; la disminución del 1 % en las cifras de HbA_{1c} reduce la aparición de eventos cardiovasculares en un 15 % aproximadamente. Existen nuevos grupos terapéuticos antihiperoglucemiantes como los inhibidores SGLT-2 y los análogos GLP-1 que no solo contribuyen a mejorar el control glucémico, sino que tienen además un efecto de protección frente a los eventos cardiovasculares.

Otros factores de riesgo cardiovascular que coexisten habitualmente con la diabetes, como la HTA, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, merecen una atención especial en el seguimiento estos pacientes, ya que contribuyen a un aumento notable de la mortalidad de origen cardiovascular.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Hay dos entidades de notable importancia que se relacionan con la diabetes y sus complicaciones a largo plazo. Son la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca.

El riesgo de padecer **cardiopatía isquémica** en personas con diabetes es de 2 a 4 veces mayor que en la población general; y afecta en mayor medida al sexo femenino. A estos datos hay que sumar que los pacientes con diabetes que sufren un infarto agudo de miocardio tienen más riesgo de padecer complicaciones severas como el *shock* cardiogénico y la insuficiencia cardíaca¹⁰. No hay que olvidar que por la afectación del sistema nervioso autónomo en la diabetes evolucionada, la patología isquémica cardíaca puede presentarse de forma asintomática y pasar inadvertida hasta en un 60 % de los casos.

La ADA no recomienda el cribado sistemático de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes asintomáticos; sin embargo, es recomendable realizar un electrocardiograma anual o bianual para detectar precozmente aquellas anomalías que precisen ser estudiadas con mayor profundidad.

La diabetes y la cardiopatía isquémica son los factores de riesgo más importantes para la aparición de **insuficiencia cardíaca**. Esta se presenta en personas con diabetes con mayor incidencia que en la población general, de manera que hasta un 50 % de estos pacientes llegarán a padecerla. En la evolución natural de la enfermedad, los pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca tienen peor pronóstico, llegando a duplicar el número de ingresos y de fallecimientos por este motivo.

TRATAMIENTO

Los objetivos prioritarios en la prevención de la enfermedad cardiovascular son el control y la optimización de las cifras de colesterol-LDL (c-LDL), la TA y la glucemia.

El control lipídico debe realizarse con estatinas de potencia moderada-alta según la estimación del riesgo, para alcanzar niveles de c-LDL < 100 mg/dl o < 70 mg/dl si el riesgo cardiovascular (RCV) es alto o muy alto. El control de la TA para alcanzar el objetivo < 140/90 mmHg, incluso < 130/80 mmHg en los pacientes de más riesgo, se puede llevar a cabo con cualquiera de los antihipertensivos habituales, pero se recomiendan los IECA como fármacos de primera línea por ser el grupo terapéutico que ha demostrado reducir la mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes. Para el ajuste del control glucémico se tendrán en cuenta los fármacos que han demostrado disminuir el riesgo cardiovascular y la aparición de insuficiencia cardíaca, como los inhibidores SGLT2 (empagliflozina en el estudio EMPA-REG OUTCOME; canagliflozina en CANVAS) y análogos GLP-1 (liraglutida en el estudio LEADER).

El tratamiento con ácido acetilsalicílico está indicado en prevención secundaria si hay historia de evento cardiovascular previo o coexistencia de diabetes con otros FRCV, aunque su papel en prevención primaria no está totalmente consensuado.

No debemos olvidar la importancia de las intervenciones sobre estilos de vida, como la modificación de los hábitos dietéticos y la prescripción de actividad física, en el abordaje integral de la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La incidencia de ictus en personas con diabetes es de 2 a 4 veces mayor que en la población general. Suele afectar a edades más jóvenes, tiene peor pronóstico y más tasas de recurrencia¹¹. La mortalidad del ictus alcanza el 50 % si a la diabetes se añade la HTA, hecho que ocurre hasta en el 60 % de los casos.

La forma de presentación más frecuente es el infarto lacunar múltiple. La estenosis carotídea se presenta en un considerable porcentaje de pacientes con diabetes; el 8 % presenta estenosis mayor del 50 %. El estudio con doppler carotídeo se reservará para la sospecha de estenosis de troncos supraaórticos ante la presencia de soplos u otros signos de alarma.

Como en el resto de las complicaciones macrovasculares de la diabetes, la prevención de la enfermedad cerebrovascular consiste en el control de los FRCV (glucemia, C-LDL y TA).

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La incidencia de la enfermedad arterial periférica (EAP) aumenta con la edad y la duración de la diabetes. Afecta sobre todo al territorio distal de la vascularización de extremidades inferiores. Otros factores de riesgo para la EAP son la HTA, la dislipemia y el tabaquismo.

En el seguimiento de los pacientes con diabetes habrá que revisar, al menos una vez al año, la aparición de síntomas de claudicación intermitente, la inspección y la palpación de pulsos distales (pedio y tibial posterior).

En cuanto a las pruebas complementarias, la realización de la prueba índice tobillo-brazo (ITB) es el método más barato y seguro para confirmar o descartar el diagnóstico de arteriopatía periférica y conocer la gravedad de la estenosis (tabla 5.6). La sensibilidad de la prueba disminuye en ancianos y personas con diabetes, debido a la calcificación de la capa media arterial. Un resultado < 0,9 indica probable isquemia de extremidades inferiores.

Hay que recordar que la isquemia arterial es la causa de la mayoría de las amputaciones que se realizan en personas con diabetes. Por eso, la determinación del ITB se debe priorizar en este grupo de pacientes si presentan úlceras en extremidades inferiores, signos o síntomas de claudicación intermitente, alteraciones en la exploración física o son fumadores (tabla 5.7).

Se recomienda el tratamiento adecuado para alcanzar el objetivo de control lipídico, tensional y glucémico y el abandono del hábito tabáquico; como ya se ha indicado en los apartados anteriores.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La disfunción eréctil (DE) afecta a un 34-45 % de los pacientes varones con diabetes *mellitus*.

Tabla 5.6. Resultados de ITB

≥ 1,40	Calcificación arterial
1,00-1,40	Normal
0,91-0,99	Borderline
≤ 0,90	Anormal
< 0,50	Mal pronóstico

Tabla 5.7. Indicaciones de ITB en personas con diabetes

Indicaciones de ITB
<ul style="list-style-type: none"> • > 50 años • < 50 años y/o otros FRCV o > 10 años de evolución de la enfermedad • Signos y síntomas de claudicación intermitente

Al igual que ocurre con el pie diabético, la etiología de esta patología es multifactorial y en el caso de las personas con diabetes, depende de complicaciones tanto micro como macrovasculares. Además de la afectación neuropática y angiopática por la propia diabetes, pueden añadirse otras causas como la edad, la presencia de otros FRCV, o los efectos secundarios de los fármacos utilizados en estos pacientes.

La disfunción sexual afecta igualmente a mujeres con diabetes, aunque no se le suele dedicar la misma atención. La alteración de la sensibilidad y la falta de lubricación genital favorecen la aparición de dispareunia y de forma secundaria la disminución del deseo sexual.

La presencia de disfunción sexual tiene un impacto claramente negativo sobre la calidad de vida.

Es recomendable la valoración anual de la disfunción sexual en las consultas de seguimiento, mediante la anamnesis dirigida y la utilización de cuestionarios validados como el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-5).

TRATAMIENTO

El control estricto de la glucemia puede prevenir la DE pero no revertirla cuando ya está establecida. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (i-PDE5) son el tratamiento de elección, ya que se han demostrado eficaces en la mejora de esta patología⁸. ►►

CAPÍTULO 5 · Bibliografía

1. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140-7).
2. Jansà M, Quirós C, Giménez M, et al. Análisis psicométrico de las versiones en lengua castellana y catalana de un cuestionario de percepción de la hipoglucemia. *Med Clin*. 2015;144(10):440-4.
3. Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. *Medicine*. 2016;12(18):1035-42.
4. Mediavilla Bravo JJ. Coordinador. Guías clínicas Semergen. Diabetes Mellitus. Barcelona. Euromedice. 2015. Disponible en: http://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf
5. International Council of Ophthalmology. Guías clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético. 2017. Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesDiabeticEyeCare2017-Spanish.pdf>
6. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S105-S118.
7. Martínez-Castelao A, Górriz J L, Bover J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(9):e25-e43.
8. Ezcurra Loiola P. (coordinador). Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Fundación redGDPS. 2016. Disponible en: <http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161005/>
9. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED 2018). *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(3):137-53.
10. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2001;27(3):132-45.
11. Tejada García J, Redondo Robles L. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con diabetes. *Av Diabetol*. 2010;26(6):397-402.



CAPÍTULO 6

Tratamiento en situaciones especiales

M^a Belén González Mohino Loro

6.1. Diabetes e insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) y la diabetes *mellitus* (DM) son dos entidades clínicas que coexisten frecuentemente y, cada una afecta, de forma adversa, a la otra. Diversos estudios ponen de manifiesto un claro incremento de prevalencia de IC en personas con DM2 frente a personas sin diabetes (11,8 % y 4,5 %, respectivamente)¹. De hecho, la DM es un factor de riesgo independiente de IC y, en los pacientes con diabetes lo son también el ascenso de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) (cada 1 % de incremento aumenta un 17 % el riesgo de IC), el aumento de índice de masa corporal (IMC), la edad avanzada, enfermedad coronaria, retinopatía y el uso de insulina asociados. Del mismo modo, la prevalencia de DM2 en los pacientes con IC es también mayor (30-40 %), estando este hecho claramente influenciado por la edad. Asimismo, en aquellos pacientes con diabetes que presentan IC, esta aparece a edad más temprana (10 años antes que en personas sin diabetes), presentando peor pronóstico y mayor mortalidad². Siendo, por tanto, de suma importancia realizar despistaje de IC en la población con diabetes con el objetivo de llegar a un diagnóstico y tratamiento precoces y, así, reducir la morbimortalidad.

La miocardiopatía diabética, cuyo diagnóstico es ecográfico, se define como una disfunción ventricular en ausencia de arteriosclerosis coronaria e hipertensión, y es consecuencia del desarrollo de hipertrofia miocárdica y fibrosis secundaria a hiperglucemia (la fibrosis provoca mayor rigidez ventricular desencadenando IC diastólica y, con el tiempo, disfunción sistólica).

No existen unos niveles concretos de HbA_{1c} recomendados en los pacientes con diabetes e IC. Diversos estudios han mostrado un cierto aumento de mortalidad o un “no beneficio” en aquellos pacientes en los que se hacía un control glucémico muy estricto³. Según la American Diabetes Association (ADA)⁴ el objetivo general de HbA_{1c} es menor al 7 %, pero se debe individualizar, y la presencia de IC parece ser de esos condicionantes que permitirían flexibilizar el objetivo.

En relación al tratamiento hipoglucemiante, básicamente, debe evitarse el empleo de fármacos con efectos perjudiciales como las glitazonas, dado que aumentan el riesgo de retención hidrosalina y, por tanto, el riesgo de descompensación de IC y hospitalización. En caso de IC estable puede usarse metformina si el FGe es mayor de 30 ml/min, pero debe suspenderse en pacientes inestables u hospitalizados (grado B de recomendación de la ADA)⁴. Respecto a la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas, estudios recientes sugieren mayor riesgo de IC que con otros fármacos⁵. Sin embargo, en el estudio

ADVANCE⁶, que compara gliclazida con tratamiento estándar, se observó neutralidad en cuanto a enfermedad y mortalidad cardiovascular, aunque dado que la IC no se incluyó como variable principal ni secundaria, no se puede confirmar ni refutar su seguridad en estos pacientes. En los últimos años, también, se ha generado cierta incertidumbre en torno al uso de iDPP-4, debido a su posible efecto de inducir mayor número de hospitalizaciones por IC. La incertidumbre surgió al publicarse los resultados del SAVOR⁷ (saxagliptina) y el EXAMINE⁸ (alogliptina; no diferencia significativa en el dato de IC). No obstante, tras los resultados del estudio TECOS⁹ se descartó un posible efecto de clase, demostrando que sitagliptina es un iDPP-4 seguro a nivel cardiovascular (no diferencias en los datos de hospitalización por IC respecto a placebo). Aún así, está por determinarse la seguridad a largo plazo de linagliptina (estudio CAROLINA y CARMELINA) y, en el caso de vildagliptina, al no comercializarse en EE.UU., no hay estudios en marcha sobre su seguridad cardiovascular.

Con respecto a iSGLT-2, en el estudio EMPAREG¹⁰, la empagliflozina demostró reducción del 35 % en hospitalización por IC y, en el CANVAS¹¹ (canagliflozina) la reducción fue del 33 %. Basándose en ello, las últimas guías de la European Society of Cardiology¹² indican considerar el uso de iSGLT2, en concreto empagliflozina, en pacientes con IC y DM2. Los aGLP-1, en el estudio LEADER¹³, realizado en pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular (RCV), la frecuencia de hospitalización por IC fue más baja en el grupo de liraglutida respecto a placebo, sin alcanzar significación estadística. Para finalizar, el tratamiento con insulina, en diferentes estudios poblacionales, se asocia a mayor presencia de IC, hecho que probablemente refleje un sesgo de indicación, al utilizarse la insulina como último recurso y alternativa a otros antidiabéticos contraindicados en pacientes pluripatológicos¹⁴.

En la tabla 6.1 quedan recogidas las ventajas e inconvenientes de los diferentes fármacos hipoglucemiantes y su indicación en IC y/o ECV.

Con respecto a las recomendaciones generales del tratamiento de IC, en pacientes con diabetes, no difieren mucho de lo realizado en la población normal. Cabe señalar que la insuficiencia renal (IR) e hiperpotasemia son más frecuentes, lo cual, es a tener en cuenta en la titulación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diuréticos. Está recomendado el uso de IECA o antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII) en caso de IC sistólica y DM con el fin de reducir mortalidad y hospitalizaciones, al igual que betabloqueantes (aunque aumentan la resistencia a insulina y dificultan el reconocimiento de hipoglucemia), siendo el carvedilol de elección al demostrar reducción de resistencia a la insulina¹⁵, de la agregación plaquetaria y mejora en el perfil lipídico. Por último, la utilización de diuréticos debe ser prudente, usando la dosis mínima eficaz, siendo preferible el uso de diuréticos de asa por no alterar el metabolismo hidrocárbónico. Sin olvidar usar espironolactona y/o eplerenona en pacientes con síntomas persistentes y fracción de eyección (FE) < 35 %.

6.2. Diabetes y cardiopatía isquémica

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en población con DM. Asimismo, el riesgo de coronariopatía en personas con DM está aumentando, multiplicando el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) entre 2 y 4 veces, conllevando, así, mayor mortalidad. Según los actuales consensos, no existen datos a favor del despistaje universal de cardiopatía isquémica (CI) en pacientes con diabetes asintomáticos. Se debe individualizar según síntomas, afectación órganos diana, electrocardiograma basal y factores de riesgo.

Tabla 6.1. Ventajas e inconvenientes de los fármacos hipoglucemiantes. Uso en Insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular

	Ventajas	Inconvenientes	IC	ECV
Metformina (MET)	<ul style="list-style-type: none"> • Extensa experiencia. • No ↑ peso. • No hipoglucemias. • ↓ TG y LDLc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos digestivos (titular dosis). • Acidosis láctica (rara). • Interfiere en la absorción de vitamina B12. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede usar. • Precaución en IC descompensada y/o severa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fármaco de 1ª elección. • ↓ Mortalidad y complicaciones macrovasculares (UKPDS).
Sulfonilureas (SU)	<ul style="list-style-type: none"> • Extensa experiencia. • ↓ Complicaciones microvasculares (UKPDS/ADVANCE). 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Riesgo hipoglucemias. • ↑ Peso. • Agotamiento células β. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede usar valorando el riesgo de hipoglucemia. • Evitar Glibenclamida. 	* Glibenclamida podría agravar la isquemia miocárdica.
Repaglinida	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Glucemia posprandial. • No contraindicadas en IR leve-moderada. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Riesgo hipoglucemias. • ↑ Peso. • Dosis fragmentada. • No asociar repaglinida con genfibrozilo. 	Puede ser una alternativa a SU (menor riesgo de hipoglucemia)	
Pioglitazona (PIO)	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemia. • ↑ HDLc y ↓ TG. • No contraindicadas en IR leve-moderada. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Peso. • Retención hidrosalina (edemas). • ↑ Riesgo de Fracturas (mujeres). • Coste. 	Contraindicada en IC (NYHA, grado I a IV)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Eventos CV (ProACTIVE)
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4)	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemias. • Neutros con el peso. • Mejora glucemia postprandial. • Bien tolerados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha notificado algún caso de pancreatitis. • Coste. 	<ul style="list-style-type: none"> • Útiles tanto en asociación como en monoterapia si MET está contraindicada. • ↑ Riesgo de IC (saxagliptina y alogliptina). 	
Agonistas de péptido like glucagón 1 (aGLP1)	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemias. • ↓ Peso. • Efecto protector células β. • Mejora perfil lipídico. • ↓ Tensión arterial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administración subcutánea. • Náuseas, vómitos, diarrea. • Coste. 	Utilizar en obesos que no alcanzan buen control con metformina.	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Eventos CV (LEADER, SUSTAIN-6)
iSGLT2	<ul style="list-style-type: none"> • No ↑ Riesgo hipoglucemia. • ↓ Peso. • ↓ Tensión arterial. • No interacciones significativas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones genitourinarias. • Depleción de volumen (reducir dosis de diuréticos). • Coste. 		<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Eventos CV (EMPAREG y CANVAS) • DECLARE (en marcha).
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • No techo terapéutico. • ↓ Complicaciones microvasculares (UKPDS). 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Riesgo hipoglucemias. • ↑ Peso. • Coste variable. 	Puede producir retención de Na+ y ↑ volemia pero su uso es seguro en ICC (ajustar dosis).	Usar análogos y pautas que minimicen el riesgo de hipoglucemia.

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA. MODIFICADO Y ADAPTADO DE: DOCUMENTO DE CONSENSO. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2. AV. DIABETOL. 2010;26:331-8. FICHA DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO (EMA), WWW.EMA.EUROPE.EU.

El control glucémico estricto reduce la enfermedad coronaria si se realiza precozmente y/o durante los primeros años tras el diagnóstico, pero si la DM está muy evolucionada y existen complicaciones macrovasculares, no está demostrado que el tratamiento intensivo logre reducir la aparición de eventos. Ante lo cual, se aconsejan objetivos más laxos (siempre personalizados), al tratarse de pacientes con importante comorbilidad en los que un control muy estricto puede incrementar el riesgo de mortalidad.

Así, la elección del fármaco hipoglucemiante se realizará teniendo en cuenta el impacto cardiovascular y priorizando los que presenten menor riesgo de hipoglucemias (tabla 6.1). Para ello, tener en cuenta algunas consideraciones:

- Los estilos de vida saludables son la base del tratamiento.
- Si no existe contraindicación, la metformina es el primer fármaco de elección.
- En la elección del 2.º fármaco, hay que tener en cuenta: a) algunos estudios parecen mostrar un aumento de mortalidad en pacientes con CI tratados con sulfonilureas, excepto con glicazida; por tanto, si se pauta un secretagogo optar por gliclazida o repaglinida (menor riesgo de hipoglucemia); b) la pioglitazona puede usarse en pacientes con CI, sin IC, siempre que la FE del VI sea normal ya que, en caso contrario, podría desencadenarse algún episodio de IC; queda, así, tras valoración completa del paciente, la decisión en manos del clínico. Referir, aquí, el estudio ProACTIVE¹⁶ que demostró disminución del 16 % en mortalidad total y cardiovascular (MCV) en pacientes DM2 con complicaciones macrovasculares y, más recientemente, en el estudio TOSCA¹⁷ se concluye que la incidencia de eventos cardiovasculares (MVC, IAM y ACV no fatal), a largo plazo, con sulfonilureas (sobre todo glimepirida y gliclazida) o pioglitazona asociada a metformina, en prevención primaria, es parecida; demostrando que ambos fármacos (sulfonilureas y pioglitazona) son eficaces y seguros; c) con

respecto a iSLGT2, en el estudio EMPAREG¹⁰ (pacientes con DM2, ECV y FGe > 30 ml/min), la empagliflozina redujo, significativamente, el objetivo primario (MCV, IAM y ACV no fatal) en un 14 %, disminuyendo la mortalidad global un 32 % y la MCV un 38 %. En el CANVAS¹¹ (pacientes DM2 y alto RCV) la canagliflozina redujo un 14 % el objetivo primario, no alcanzando significación estadística en cada uno de los objetivos individuales por separado. Actualmente en marcha y pendiente de resultados el estudio DECLARE con dapagliflozina; d) dentro de los aGLP1, señalar la neutralidad observada en el ELIXA¹⁸, donde lixisenatida no evidenció beneficio cardiovascular frente a placebo (pacientes con evento coronario previo), pero tampoco aumentó el riesgo de hipoglucemia. Más recientemente, el estudio LEADER¹³ (DM2 con alto RCV), ha constatado que hubo menos MCV (reducción del 13 %) en el grupo tratado con liraglutida en comparación con placebo y, el SUSTAIN-6¹⁹ (semaglutida, próxima comercialización en España) ha demostrado una reducción del 26 % en el objetivo primario; e) por último, en relación a las insulinas, el estudio ORIGIN²⁰ (glargina frente a tratamiento estándar) indica neutralidad en cuanto a mortalidad total, MCV y eventos cardiovasculares mayores; y, el estudio DEVOTE²¹ ha mostrado la no inferioridad de insulina degludec frente a glargina U100 en cuanto al objetivo primario (MACE de 3 puntos), demostrando además, significativamente, menos hipoglucemias graves.

Para concluir, hay que señalar que los antidiabéticos con demostrado beneficio cardiovascular (empagliflozina, canagliflozina, liraglutida y semaglutida) en los estudios ya referidos han hecho que las guías de los últimos consensos (ADA-EASD 2018²² y ACE/AACE²³) los reflejen en sus recomendaciones para el tratamiento de la DM2 con ECV establecida.

Y, finalmente, referir la importancia del abordaje de todos los FRCV como la mejor forma de prevenir nuevos eventos. Así, las recomendaciones a seguir serían: a) pautar beta-

bloqueantes (carvedilol, labetalol y nebulol por su mejor perfil glucometabólico y propiedades vasodilatadoras), especialmente en caso de IAM, ya que mejoran la sintomatología y reducen morbimortalidad; b) IECA y ARAll, indicados en eventos agudos, durante la hospitalización, y a mantener en sujetos con diabetes con FEVI < 40 % (con HTA o ERC) y en pacientes con IAM (con elevación de ST) al reducir el riesgo de eventos cardiovasculares; c) el beneficio de las estatinas en el descenso de LDLc está claramente demostrado reduciendo, así, la mortalidad por cualquier causa y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores; igualmente, en la intensificación del tratamiento, se puede añadir ezetimiba (aunque faltan datos concluyentes que demuestren reducción del riesgo de ECV); d) los nitratos no han demostrado efectos preventivos, pero sí beneficio sintomático; e) los antagonistas del calcio son eficaces como tratamiento sintomático, y verapamilo y diltiazem pueden sustituir a los betabloqueantes (cuando no puedan ser usados) por su capacidad de prevención de reinfartos y muerte; y, por último, f) el tratamiento antiagregante (ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel) en prevención secundaria reduce el riesgo de ACV, IAM o muerte de origen vascular (la doble antiagregación se mantendrá un año tras un síndrome coronario agudo).

6.3. Diabetes en el paciente anciano

En España, el 63 % de los pacientes con diabetes tienen más de 65 años y más de un tercio de la población mayor de 75 años padece DM²⁴. La DM2 es una enfermedad ligada al envejecimiento y su prevalencia aumenta con la edad, lo cual se debe a la combinación de deficiencia en la secreción de insulina, resistencia a la misma (en relación al aumento de adiposidad), sarcopenia e inactividad física (propias de la edad avanzada).

Los objetivos de control glucémico, en el anciano, deben individualizarse en función de las características biopsicosociales (situación funcional, estado cognitivo, comorbi-

lidad y expectativa de vida)²⁵. A considerar, tres posibilidades: a) ancianos sanos, con buen estado funcional y cognitivo, baja comorbilidad y buena expectativa de vida: el objetivo puede ser próximo al del adulto joven (HbA1c 7-7,5 %) ²⁶; b) ancianos frágiles, con discapacidad funcional, demencia o expectativa de vida limitada: evitar la hipoglucemia e hiperglucemia sintomáticas, siendo un objetivo razonable una HbA1c de 7,5-8,5 % ²⁷; y c) ancianos en cuidados paliativos: la prioridad debe ser preservar la calidad de vida y reducir las cargas asociadas al tratamiento; la determinación de HbA1c no es relevante y las glucemias pueden mantenerse debajo del umbral glucosúrico (< 200 mg/dl); el tratamiento debe simplificarse, evitando fármacos que induzcan hipoglucemias y aquellos que asocien síntomas digestivos e hiporexia y, la insulina prandial podría suspenderse o sustituirse por fármacos orales, es recomendable disminuir, o incluso suprimir, el número de controles de glucemia capilar²⁸.

En relación al tratamiento y la metformina, la experiencia clínica la avala como base del tratamiento en cualquier grupo de edad, no suele producir hipoglucemias y ha demostrado ser útil en pacientes con ECV o IC estable. No obstante, en ancianos, puede asociarse con intolerancia digestiva, disgeusia, hiporexia y déficit de vitamina B12, la cual se debe monitorizar. Además, es preciso vigilar periódicamente la función renal y reducir la dosis de metformina si el FGe es < 45 ml/min o suspenderla si es < 30 ml/min⁴.

Las sulfonilureas se deben usar con precaución ya que el riesgo de hipoglucemia grave se incrementa exponencialmente con la edad, sobre todo con glibenclamida (contraindicada en ancianos), siendo preferible gliclázida o, especialmente, gliclazida (menos hipoglucemias)²⁹. También se desaconsejan en IR o alto RCV y presentan múltiples interacciones medicamentosas, lo cual complica su uso en pacientes polimedicados.

La repaglinida, por su eliminación fundamentalmente biliar, puede emplearse en pacientes con IR moderada o avanzada. Está

contraindicada junto con gemfibrozilo y otros fármacos que actúen en el citocromo P450.

La acarbosa puede alterar los niveles de digoxina y acenocumarol.

La pioglitazona no produce hipoglucemias y actúa favorablemente sobre el perfil lipídico. Sin embargo, presenta efectos secundarios que limitan su empleo en ancianos: ganancia de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de IC³⁰, mayor riesgo de fracturas (más en mujeres posmenopáusicas) y posibilidad de acelerar el deterioro cognitivo³¹.

Los iDPP-4 han demostrado seguridad cardiovascular en ensayos clínicos realizados en pacientes de alto RCV e incluso en mayores de 75 años⁹. No inducen hipoglucemias, no modifican el peso corporal ni presentan interacciones medicamentosas significativas (sobre todo vildagliptina al no metabolizarse por el citocromo P450), ventaja importante en la población anciana pluripatológica.

Los aGLP-1 en pacientes ≥ 65 años, consiguen mayor disminución de HbA_{1c}, menos hipoglucemias y mayor pérdida de peso, aunque con más efectos gastrointestinales. Sin embargo, la pérdida de peso y la disminución de apetito pueden ser efectos no deseables en ancianos frágiles, en los que la hiporexia y desnutrición son frecuentes. En conclusión, los aGLP-1 pueden utilizarse con precaución en ancianos, personalizando su indicación (ancianos obesos con buen estado funcional). No deben administrarse en ancianos frágiles, con antecedentes de pancreatitis o con FGe < 30 ml/min³². No obstante, referir que lixisenatida (en el último año) se ha mostrado superior a placebo en la reducción de HbA_{1c} focalizado en la reducción de glucemia posprandial, sin mostrar hallazgos de no seguridad (estudio GetGoal Old, realizado en pacientes mayores de 70 años no frágiles y mal controlados)³³.

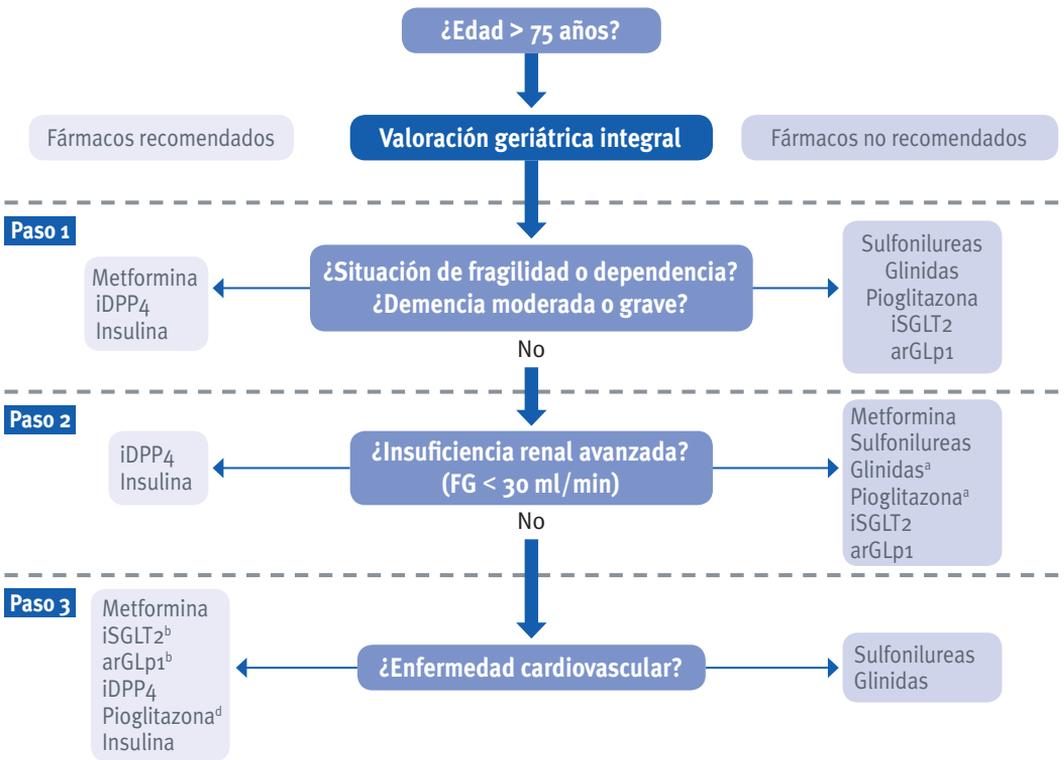
Con respecto a iSGLT2, hay que tener presente los potenciales efectos adversos relacionados con depleción de volumen secundaria a diuresis osmótica (deshidratación, trastornos

hidroelectrolíticos, hipotensión e IR)³⁴. Igualmente, ante su efecto hipotensor, no olvidar la hipotensión ortostática frecuente en ancianos. No obstante, existe poca experiencia de uso en población anciana, por lo que deben indicarse con precaución y de manera individualizada. Canagliflozina dispone de estudios en pacientes mayores (hasta 80 años) que demuestran eficacia y seguridad comparables a la de sujetos más jóvenes^{34,35}.

La población mayor de 80 años, tratada con insulina, presenta mayor riesgo de hipoglucemias graves, caídas y fracturas. Por ello, la terapia insulínica debe individualizarse preservando la seguridad del paciente, siendo importante simplificar al máximo y, así reducir el riesgo de hipoglucemia y minimizar la carga de cuidados asociada a pautas complejas³⁶. No obstante, es recomendable mantener los antidiabéticos orales (salvo sulfonilureas/glinidas) con la insulina basal para reducir los requerimientos de insulina y el riesgo de hipoglucemia⁴. Señalar, además, que el nivel de HbA_{1c} no es un predictor fiable de hipoglucemia³⁶. Y, finalmente, referir que la menor tasa de hipoglucemias respecto a insulina glargina U100, y la mayor flexibilidad en el horario de administración, posicionan las nuevas insulinas (glargina U300 y degludec) favorablemente para el manejo de ancianos institucionalizados, aunque es preciso, aún, realizar estudios en esta población.

En resumen, el tratamiento antidiabético en población anciana (figura 6.1) debe basarse en una valoración geriátrica integral, siendo objetivos básicos mejorar la calidad de vida, preservar la funcionalidad y evitar hipoglucemias. Así, en pacientes en situación de fragilidad o demencia se recomienda metformina, iDPP-4 e insulina. Por otro lado, la IR es una comorbilidad prevalente en esta población señalando que, en España, la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 4 y 5 en pacientes con diabetes de 70-79 años y > 80 años es cercana al 30 y 50 %, respectivamente³⁷, siendo la mejor opción terapéutica los iDPP-4 e insulina. Y, finalmente, en ancianos de alto RCV que no presenten las

Figura 6.1. Algoritmo de tratamiento de DM2 en el paciente anciano



FUENTE: TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PACIENTE ANCIANO. REV CLIN ESP. 2018; 218(2):74-88.

limitaciones clínicas previas la prioridad será usar fármacos como empagliflozina y/o liraglutida, por su beneficio cardiovascular, así como otros fármacos que han demostrado seguridad cardiovascular (metformina, pioglitazona, iDPP-4 e insulina).

6.4. Diabetes y enfermedad renal crónica

El incremento de incidencia y prevalencia de DM ha conllevado un importante aumento de la enfermedad renal como complicación crónica, siendo la nefropatía diabética la principal causa de enfermedad renal terminal en países desarrollados, asociándose a un gran incremento de morbilidad y muerte prematura. Las lesiones renales están presentes en el 15-40 % de los pacientes con diabetes, datos que obligan a explorar, periódicamente, la función renal.

Para explorar la función del riñón hay que determinar, por un lado, el filtrado glomerular (FG), medido mediante la fórmula Chronic

Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) por ser más precisa y, por otro, la albuminuria, dado que su incremento patológico y persistente se considera un marcador de daño renal y, además, factor de riesgo para ECV por lesión del endotelio (FRCV independiente). La albuminuria, frecuentemente, es el primer indicador de ERC⁴, no obstante, no todos los pacientes con ERC y disminución del FGe tienen albuminuria. Referir, además, que la determinación del cociente albumina/creatinina tiene mayor valor que la medición de albuminuria (influenciada por factores como el esfuerzo físico). La ERC se define a través de las guías clínicas Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2012)³⁸, como FGe < 60 ml/min/1,73 m² (con o sin daño renal) y, daño renal definido por anomalías estructurales o funcionales (con o sin descenso del FG), ambos mantenidos al menos 3 meses (figura 6.2).

El tratamiento conjunto de todos los factores de riesgo, en particular el control glucémico y

la terapia antihipertensiva, son fundamentales para abordar el tratamiento de nefropatía diabética y evitar complicaciones.

La hipertensión es un factor implicado en la progresión de la nefropatía diabética junto a la proteinuria y el mal control del metabolismo glucídico. El objetivo del tratamiento antihipertensivo es triple: reducir la presión arterial (PA), el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la progresión de ERC. En general, se recomiendan cifras de PA < 140/90 mmHg aunque puede ser aconsejable un objetivo algo inferior en pacientes con diabetes y ERC³⁹. La ADA fija un objetivo general < 140/80 mmHg⁴. La mayoría de las guías clínicas recomiendan el uso de IECA y ARaII como fármacos ideales, aunque existen

evidencias de que todo descenso de PA, independientemente del antihipertensivo usado, disminuye la albuminuria. Además, en pacientes con DM e HTA, sin aumento de excreción urinaria de albumina, IECA y ARaII han demostrado retrasar el inicio de proteinuria, aunque no siempre proporcionan protección óptima si no se asocian otros fármacos que permitan alcanzar el objetivo de PA. Los IECA también son útiles para reducir la albuminuria en pacientes con DM.

La dislipemia, además de su efecto promotor de arteriosclerosis, también interviene en el deterioro de la función renal. Según las Guías Europeas⁴⁰, los sujetos con ERC deben considerarse de alto o muy alto RCV y, establecen un objetivo control LDLc < 70 mg/dl o una re-

Figura 6.2. Estadificación de la ERC según la guía *Kidney Disease Global Outcomes* (2012)

Pronóstico de ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtradog lomerular estimado; KDIGOK: *Kidney Global Outcomes*.

Cociente albúmina/creatinin 1 mg/g = 0,113 mg/mmol; 30 mg/g (3,4 mg/mmol).

Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para 5 sucesos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde a la zona sin color (categoría «bajo riesgo» y si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color claro («riesgo moderadamente aumentado»), color medio («alto riesgo») y color oscuro («muy alto riesgo») que expresan riesgos crecientes para los sucesos mencionados. Reproducida con permiso de *Kidney Global Outcomes* (KDIGO).

FUENTE: DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. REV NEFROLOGÍA. 2014;142(2):34-45.

ducción del 50 %, si el objetivo previo no es alcanzable. Los fármacos de elección son las estatinas. En pacientes con ERC, la atorvastatina y fluvastatina (escasa eliminación renal) no requieren ajuste de dosis. La dosis de simvastatina y pravastatina debe reducirse si el FG es < 30 ml/min. La rosuvastatina no precisa ajuste de dosis ante FG > 60 ml/min y debe usarse a dosis medias si el FG es < 60 ml/min, estando contraindicada en ERC avanzada. Igualmente, pitavastatina debe usarse con precaución en caso de IR moderada-grave.

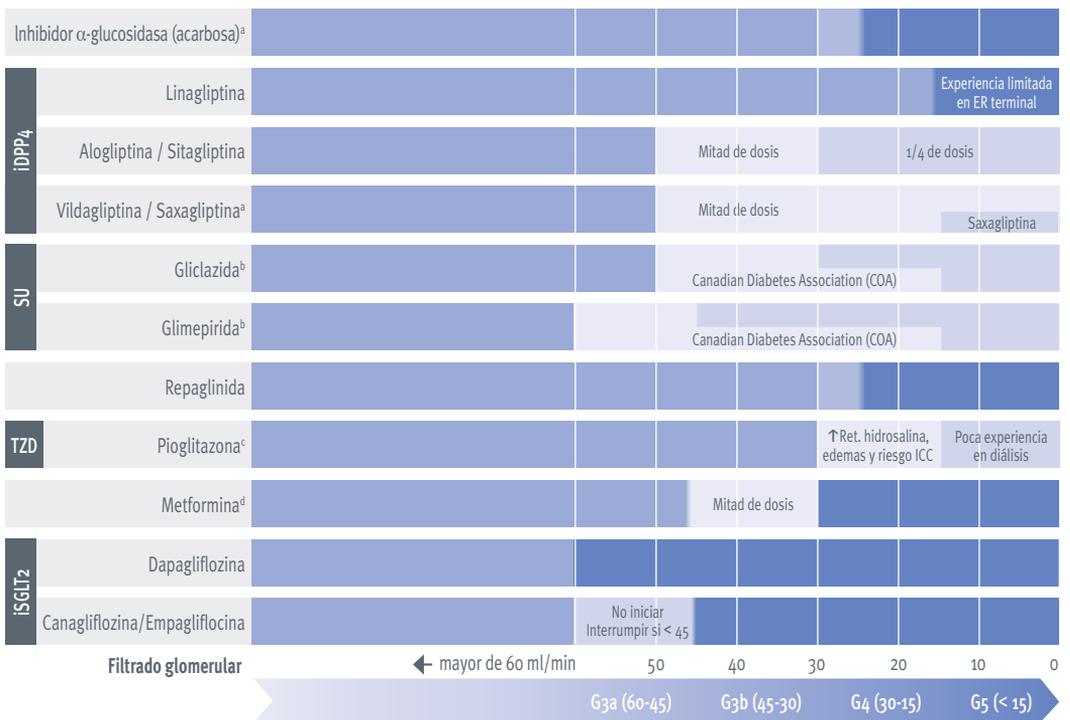
Diversos estudios han demostrado que el control estricto de glucemia disminuye la presencia de albuminuria y mejora la evolu-

ción de ERC pudiéndose, en etapas precoces e intermedias, detener e incluso regresar la albuminuria si se controla, precozmente y de forma óptima, la glucemia y PA. En relación a los objetivos de control glucémico, deben de ser individualizados. Es importante establecer unos objetivos seguros de control y una adecuada elección y dosificación de los antidiabéticos, dado que la ERC es un factor de riesgo en el desarrollo de hipoglucemias.

A continuación, se anotan las recomendaciones de los distintos antidiabéticos en personas con ERC según el consenso sobre el tratamiento de DM2 en el paciente con ERC⁴¹ (figuras 6.3 y 6.4): a) metformina: moni-

Figura 6.3. Uso de fármacos hipoglucemiantes orales según función renal

Según ficha técnica (FT), salvo donde se indique (notas al pie). Recomendable revisar fuentes originales. Pablo Pérez Solís @soysolisu 2016



^a Aunque **saxagliptina** no tiene indicación de uso en pacientes con ERC terminal o diálisis, un estudio reciente ha mostrado su seguridad (Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Med Clin (Barc). 2014;142(2):85.e1-85.e10).

^b Riesgo de hipoglucemia prolongada. Ficha técnica no lo especifica límites con claridad. **Gliclazida**, en IR «se puede utilizar la misma pauta posológica que en pacientes con función renal (FR) normal, monitorizando cuidadosamente al paciente». **Glimepirida** «contraindicada en alteraciones graves de la FR». En *Guía clínica de COA* (2013), permite uso de ambas con 15-29 ml/min, reduciendo dosis.

^c Según FT, **pioglitazona** no precisa ajuste en CrCl > 4 ml/min. Experiencia limitada en diálisis. En ERC (mas aún asociado a insulina) aumenta el riesgo de sobrecarga de volumen, por lo que el consenso SEMI, SEN, redGDPS y SED (2016) recomienda precaución en cualquier grado de ERC (< 60 ml/min, y evitar si < 30 ml/min).

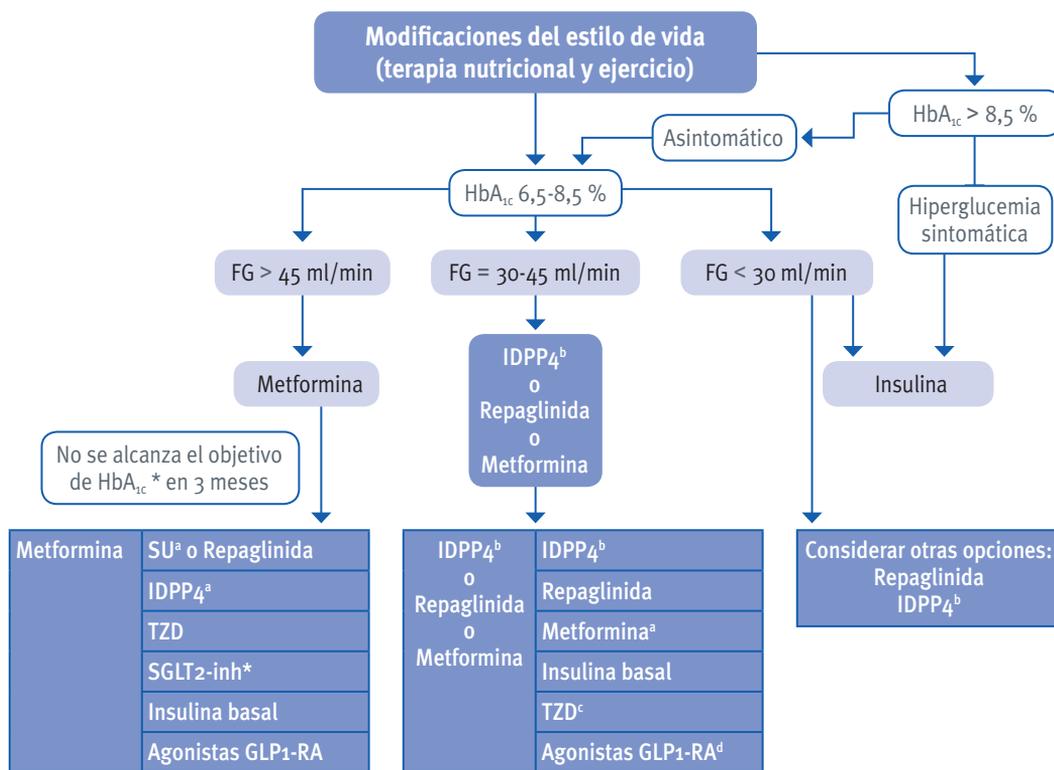
^d **Metformina** está contraindicada en FT con CrCl < 60 ml/min, pero en la literatura se considera seguro su uso reduciendo dosis y monitorizando FR entre 30-45 ml/min.

Fuentes:

- Canadian Diabetes Association (CDA, 2013-2015).
- Consenso SEMI, SEN, redGDPS y SED (2014). Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Med Clin (Barc). 2014;142(2):85.e1-85.e10
- Ficha técnica de medicamentos (AEMPS).
- Rigueira A. Posología de antidiabéticos en enfermedad renal crónica. Blog e-panoramix (2014).

DISPONIBLE EN: [HTTPS://MIPROPLIO.FILES.WORDPRESS.COM/2016/02/DIABETES-Y-FUNCION-RENAL.PDF](https://miproplio.files.wordpress.com/2016/02/diabetes-y-funcion-renal.pdf).

Figura 6.4. Tratamiento farmacológico de la DM2 en pacientes con ERC



FG: filtrado glomerular; GLP1-RA: *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* («agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón»); HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; SGLT2-inh: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas.

^a Evitar glibendámina. Usar gliclazida, glipizida o gliquidona. Usar glimepirida solo si el FG es > +60 ml/min. ^b Ajustar dosis, salvo linagliptina. ^c Vigilar retención hidrosalina. ^d Exenatida y lixisenatida: ajustar dosis. ^e Metformina: no recomendable en general; usar solo a mitad de dosis y monitorizando función renal. * No recomendados si FG < 60 ml/min.

FUENTE: DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. REV NEFROLOGÍA. 2014;142(2):34-45.

zar función renal, antes de iniciar tratamiento y periódicamente, sobre todo ante factores de riesgo de deterioro renal (ancianos). Reducir dosis y no iniciar tratamiento cuando el FG está entre 30-45 ml/min. No usar en FG < 30 ml/min. Suspender, temporalmente, ante eventos que pongan en riesgo la función renal (vómitos, diarrea, contrastes, cirugía mayor); b) sulfonilureas: el riesgo de hipoglucemias está incrementado en pacientes con ERC por lo que, en general, su uso no se recomienda. Su empleo debería limitarse a pacientes con FG > 45 ml/min. En caso de utilizarlas se recomienda el uso, ajustando dosis, de gliclazida y glipizida o, sin necesidad de ajuste de dosis, gliquidona; c) glinidas: la repaglinida puede usarse en cualquier grado de IR, siendo recomendable iniciar con dosis bajas (e ir titulando progresivamente) en es-

tados avanzados; d) glitazonas: la pioglitazona puede utilizarse con FGe de 30 ml/min, pero al aumentar el riesgo de edema, IC y/o osteoporosis, su uso está limitado, y contraindicado en IR terminal; e) inhibidores de alfa-glucosidasas: No aumentan el riesgo de hipoglucemia aunque sus metabolitos se acumulan en ERC, no están recomendados si FGe < 60 ml/min; f) IDPP-4: las gliptinas han demostrado ser eficaces y seguras en pacientes con ERC. Requieren ajuste de dosis a excepción de linagliptina. Saxagliptina y vildagliptina se reducirán al 50 % en IR moderada y severa, no estando recomendada saxagliptina en IR terminal y, se reducirán al 50 % sitagliptina y alogliptina en IR moderada, y al 25 % en IR severa. g) aGLP-1: poca experiencia de uso en pacientes con ERC y, sus efectos adversos gastrointestinales habitua-

les pueden ser más frecuentes. Actualmente, según ficha técnica, liraglutida y dulaglutida no están recomendados si FGe < 15 ml/min, exenatida diaria y lixisenatida no lo están con FGe < 30 ml/min y exenatida LAR con FGe < 50 ml/min; h) iSGLT2: su eficacia depende de la función renal, reduciéndose en pacientes con IR moderada y siendo prácticamente nula en ERC avanzada. No debe de iniciarse tratamiento, con ellos, ante FGe < 60 ml/min y hay que suspender dapagliflozina si FGe < 60 ml/min y, canagliflozina y empagliflozina si FGe < 45 ml/min. i) Insulina: el uso de insulinas es seguro en todos los estadios de la ERC. No obstante, tener en cuenta que en caso de ERC avanzada se produce una disminución del catabolismo renal de insulina, por lo que suele ser necesaria una reducción de su dosis. Como norma general, no es necesario ajuste de dosis si el FGe es > 60 ml/min/1,73 m², por debajo de este valor suele ser necesario reducir la dosis un 25 % y, si el FG es < 5 ml/min/1,73 m² la reducción puede ser incluso de un 50 % de manera progresiva y, siempre en función de las glucemias capilares⁴², requiriéndose una monitorización estrecha para ajustar el tratamiento. Referir, aquí, que glargina U300 dispone de un estudio⁴³, en pacientes con IR leve-moderada y DM2, donde ha demostrado una incidencia significativamente menor de episodios hipoglucémicos nocturnos en comparación con glargina U100.

6.5. Diabetes y obesidad

La asociación sobrepeso-obesidad y DM2 está claramente establecida, así como el potencial efecto negativo del exceso de grasa (sobre todo perivisceral) en la morbimortalidad. Un aspecto a considerar es la definición de obesidad basada en el IMC, parámetro arbitrario e impreciso para valorar la cantidad y distribución de grasa corporal, ya que infravalora su prevalencia. La grasa visceral se relaciona mejor con el desarrollo de DM y otros FRCV. El perímetro de cintura predice la grasa visceral, siendo un parámetro a utilizar en pacientes con sobrepeso; se ha demostra-

do que es marcador independiente del IMC y de otros factores de riesgo de DM2 y ECV⁴⁴.

Dentro de las variables más relevantes en la elección del tratamiento de DM está el efecto sobre el peso corporal. De hecho, todas las guías destacan la importancia de la pérdida de peso en el paciente con sobrepeso u obesidad, incluso antes de la aparición de DM⁴, destacando que el beneficio de la pérdida de peso sobre el control glucémico es más importante en los momentos iniciales por conservarse aún cierta secreción de insulina y por la reversibilidad de la disfunción de la célula beta. Sin olvidar que, el aumento de peso tiene un efecto negativo sobre la adherencia terapéutica⁴⁵, la cual aumenta cuando el paciente participa en la toma de decisiones. Varios estudios, que valoran la opinión del paciente, muestran que el aumento de peso y la hipoglucemia son, junto al control glucémico, factores de gran relevancia en la preferencia del tratamiento antidiabético⁴⁶.

Entre las opciones terapéuticas, existen fármacos, como los iDPP-4 y la metformina, con efecto neutro sobre el peso, y otros, como los aGLP-1 y los iSGLT-2, que se asocian con reducción de peso. Algunos de estos fármacos han mostrado beneficios adicionales sobre la presión arterial y otros FRCV, así como efectos nefro y neuroprotectores. Hay una fuerte evidencia de cómo el control de la obesidad a través de la intervención sobre el estilo de vida puede retrasar la progresión de prediabetes a DM y, puede ser beneficioso en el tratamiento⁴. En cuanto al efecto de los nuevos fármacos, una revisión sistemática de los aGLP-1 (Cochrane 2011⁴⁷, 17 ensayos clínicos aleatorizados), encontró que exenatida y liraglutida producen mayor pérdida de peso que sus comparadores. Asimismo, varios metaanálisis⁴⁸ mostraron una disminución de peso de 1,8 kg de los iSGLT-2 en comparación con otros antidiabéticos orales (sulfonilureas, glitazonas). En conclusión, todas las guías sitúan a iDPP-4 y, sobre todo, aGLP-1 e iSGLT-2, como fármacos de elección añadidos a metformina en el tratamiento del paciente con

obesidad y en algunos pacientes con sobrepeso y otros factores de riesgo^{4,44}.

Por último, referir la posibilidad de tratamiento con cirugía metabólica. Las nuevas recomendaciones indican este tipo de cirugía en DM2 con IMC de 40, independientemente del nivel de control glucémico, y aquellos con un índice de 30 con nivel de glucemia no controlado a pesar de tratamiento médico óptimo⁴⁹.

6.6. Diabetes y tratamiento con glucocorticoides

Los glucocorticoides son fármacos ampliamente usados en la práctica clínica. Uno de sus efectos adversos más conocidos es el producido sobre el metabolismo hidrocarbonado, exacerbando la hiperglucemia en pacientes con diabetes previa o precipitando diabetes esteroidea (DE) en aquellos sin DM. La prevalencia de DE es muy variable (entre un 5 % y un 50 % en pacientes sin DM)⁵⁰ y probablemente esté infradiagnosticada por los criterios diagnósticos utilizados. En la práctica clínica, se considera un problema importante y muy prevalente pero, por considerarse transitoria, con frecuencia pasa inadvertida. Las fluctuaciones de glucosa se relacionan, además, con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular. El mecanismo responsable de la DE es la reducción en la captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica, pero también por inhibición de secreción de insulina lo que condiciona, sobre todo, hiperglucemia posprandial.

El diagnóstico adecuado y precoz de la hiperglucemia inducida por corticoides es esencial, representando un problema perjudicial la depleción de volumen secundaria a diuresis osmótica y el aumento de susceptibilidad a infecciones. El criterio más útil para el diagnóstico es la presencia de glucemias > 200 mg/dl y la medida que ofrece mayor sensibilidad es la glucemia postprandial de comida y preprandial de la cena, siendo esta última menos sensible pero más fácil de estandarizar. En caso de pauta transitoria con corticoides se establecen como objetivos los

propuestos ante otras situaciones de hiperglucemia transitoria, planteándonos tratamiento cuando el valor de glucemia capilar preprandial es > 140 mg/dl y el postprandial > 200 mg/dl. En el tratamiento crónico los objetivos glucémicos son: glucemia preprandial < 130 mg/dl, postprandial < 180 mg/dl y HbA1c < 7 %⁴. Señalar que, para un diagnóstico temprano de DE se requiere una mayor concienciación sobre el efecto hiperglucemiante de los corticoides y la necesidad de actuar de forma precoz por parte del profesional, así como establecer su cribado ante el uso de dosis medias o altas de glucocorticoides.

Con los glucocorticoides de acción intermedia (prednisona, metilprednisolona y deflazacort) la hiperglucemia tiene un pico a las 4-8 horas y una duración de 12-16 horas, causando una hiperglucemia postprandial muy marcada, que se manifiesta con hiperglucemias a la tarde y noche, mientras que la finalización del efecto se refleja con la ausencia o mínima elevación de glucemia basal. En cambio, los glucocorticoides de vida media larga (betametasona y dexametasona) alcanzan una duración estimada de 20 horas, que en la práctica clínica se prolonga hasta las 36 horas, por lo que la hiperglucemia se prolongará más tiempo, creando hiperglucemia en ayunas, al igual que ocurre al usar doble dosis de corticoides de acción intermedia (cobertura de 24 a 36 horas) o corticoides intraarticulares.

No existe clara evidencia sobre qué fármacos hipoglucemiantes y pautas de administración son más eficaces para mantener adecuado control glucémico. Para ello, es importante evaluar, en primer lugar, el tratamiento basal en caso de DM previa, situación clínica del paciente (ambulatorio u hospitalizado) y grado de hiperglucemia que presenta. Y, segundo, es imprescindible determinar el tipo, dosis, frecuencia de administración y duración del tratamiento corticoideo. Ante la elección de hipoglucemiante oral y/o insulinización, en diferentes artículos de revisión, se propone una división en base a la glucemia control y

el antecedente diagnóstico de DM, estableciendo el punto de corte en 200 mg/dl de glucemia⁵⁰.

Es decir, pacientes sin diabetes previa, cuando se administran glucocorticoides a dosis bajas y la glucemia preprandial es < 200 mg/dl, se puede mantener tratamiento con hipoglucemiantes orales. En este sentido, el uso de metformina a dosis máximas es una opción de tratamiento, aunque su papel puede estar limitado por su inicio de acción lento, pero su amplio margen de seguridad y experiencia de uso, la hacen mantenerse dentro del arsenal terapéutico. Igualmente, los fármacos con efecto incretina, como los iDPP-4, también se consideran de primera elección (inicio de acción inmediato, efecto sobre glucemia posprandial y ausencia de riesgo de hipoglucemia) así como las glinidas, resultando ambos mejor opción en comparación con sulfonilureas, debido a su riesgo de hipoglucemia nocturna. Ante el uso de corticoides de acción intermedia (en 2 o más dosis diarias) o corticoides de vida media larga, las sulfonilureas podrían ser una opción terapéutica por su efecto hipoglucemiante de 24 horas.

Si el valor de glucemia es > 200 mg/dl se considera la insulina como fármaco de primera elección. En este rango se encontrará, prácticamente, la totalidad de pacientes con DM previamente establecida, aquellos con varios factores predisponentes y aquellos tratados con dosis altas de corticoides o terapia intraarticular. Se recomienda ajustar la dosis de insulina, considerando la glucemia antes de la cena. Además, será preciso el reajuste de dosis de insulina en pacientes previamente tratados con ella, aumentando todas las dosis un 20-30 %. En caso de tratamiento con corticoides de vida media intermedia, en monodosis matutina y sin tratamiento previo con insulina, las recomendaciones van hacia el uso de insulina de vida media intermedia en dosis única (NPH), y si es necesario se asociarán hipoglucemiantes orales, siendo el objetivo de tratamiento mantener glucemias preprandiales < 140 mg/dl. Asimismo, en pacientes tratados con 2 o más dosis de

corticoides de acción intermedia se usará, también, insulina NPH y, en aquellos tratados con corticoides de vida media larga o intraarticular la opción será insulina basal (glargina o detemir). Por último, ante hiperglucemias severas (> 300 mg/dl) se utilizará insulina regular, pudiéndose realizar pauta basal-plus o bolo-basal si es preciso.

6.7. Diabetes y Ramadán

En el tratamiento de la DM es fundamental adaptar el esquema terapéutico a las características de cada paciente, como edad, enfermedades asociadas y/o complicaciones de la enfermedad. Esta individualización debe contemplar también los estilos de vida y condiciones socioculturales y religiosas, como es la celebración del Ramadán.

El ayuno es deber del musulmán adulto, sano de juicio, saludable y resistente, bien sea hombre o mujer. Con respecto a la mujer debe estar fuera de la menstruación y del puerperio. Así, no debe ayunar el enfermo mental, ni el menor, ni la mujer durante la menstruación, puerperio, embarazo o lactancia, así como tampoco los ancianos débiles. Las personas con diabetes de religión musulmana aunque, en teoría, están exentas del Ramadán, en la práctica frecuentemente desean cumplir el ayuno. En consecuencia, es importante un correcto abordaje e implicación del profesional sanitario en el consejo, orientación y adaptación del régimen terapéutico de las personas musulmanas con diabetes.

Los pacientes con DM y menor riesgo de deterioro, en caso de realizar el ayuno correspondiente al Ramadán son aquellos con buen control metabólico con dieta y/o hipoglucemiantes, sin infección intercurrente ni complicaciones crónicas. Y los pacientes en los que se desaconseja seguir el Ramadán son aquellos con hipoglucemias graves o frecuentes y/o no reconocidas, o bien, debut diabético reciente, paciente insulinizado, mal control metabólico, infección intercurrente y/o complicaciones crónicas, así como en el

embarazo, lactancia, diabetes gestacional o en el anciano.

En relación a las actuaciones que hay que realizar, siempre es necesario individualizar el plan de cuidados y, la actitud será distinta según el tipo de tratamiento y el grado de control en la diabetes del paciente. Así, las recomendaciones⁵¹ son: a) la monitorización de glucemia es la mejor medida para prevenir las complicaciones (la frecuencia dependerá del grado de control y tipo de tratamiento pautado); b) la cocina islámica abunda en platos dulces y confituras (ricas en carbohidratos simples y complejos) acompañadas de bebidas y jugos dulces; sería deseable evitar comidas ricas en hidratos de carbono (HC) de absorción rápida y grasas y, deben recomendarse HC complejos en la madrugada y simples en la noche; c) es necesario romper el ayuno, o tomar medidas, ante glucemia capilar inferior a 60 mg/dl o superior a 300 mg/dl; d) siempre es conveniente asegurar una correcta hidratación; e) es aconsejable llevar glucosa para tratar la hipoglucemia; f) se puede realizar actividad física normal evitando el ejercicio físico excesivo, diversos estudios han demostrado que la realización de ejercicio ligero-moderado no conlleva ningún peligro para las personas con diabetes que ayunan.

Dentro de las recomendaciones dietéticas a seguir: a) tratar de tomar el desayuno (“sahur”) inmediatamente antes de la salida del sol, y no en la madrugada, para lograr distribuir de forma más regular los alimentos; b) ingerir, en abundancia, alimentos compuestos por HC complejos (arroz), incluir fruta, verdura, legumbres y yogurt; c) limitar el consumo de alimentos dulces en la noche (“iftar”), preparar comidas menos hipercalóricas, tomar fruta fresca y frutos secos como tentempié después de la cena o antes de acostarse; d) utilizar con mesura el aceite y reducir los fritos; e) se pueden utilizar edulcorantes si es necesario; f) los zumos y sopas ayudan a mantener el equilibrio de agua y minerales, recomendándose bebidas sin azúcar para saciar la sed⁵¹.

Y, por último, con respecto al tratamiento en pacientes tratados con insulina, en los que existe mayor riesgo de hipoglucemia, particularmente, en los de edad avanzada y/o en los de larga evolución, se acepta el uso de una dosis única de insulina glargina (U300, menor riesgo de hipoglucemia), o bien una o dos dosis de insulina detemir, o bien NPH en una o dos dosis ajustando la dosis en este último caso (intercambiar dosis de mañana y noche y, reducir a la mitad la dosis matinal), al realizarse ayuno diurno. También es posible que se precise insulina rápida para cubrir el aporte calórico de las dos ingestas permitidas.

6.8. Viajes y diabetes

Hacer un viaje puede ser origen de estrés debido a los cambios que el paciente realizará en su rutina diaria. Cambios que pueden conllevar diferentes alternativas de comidas y más o menos ejercicio de lo usual, lo cual afectará a la glucemia en sangre. La diabetes no es una limitación para viajar, pero sí es preciso tomar algunas medidas con antelación. Las recomendaciones⁵² a tener en cuenta son:

- Elección cuidadosa del destino (países con adecuada asistencia sanitaria y evitar lugares con temperaturas extremas). Es útil disponer de la Tarjeta Sanitaria Europea.
- Antes de iniciar el viaje, asegurarse de un adecuado control de la diabetes.
- Es recomendable identificarse como persona con diabetes. Llevar siempre un breve informe médico, actualizado, que incluya el tratamiento.
- Llevar material y medicación suficiente (duplicar o triplicar) por si se produjeran pérdidas, deterioros, retrasos en la vuelta o alguna otra incidencia. Si fuera preciso comprar insulina en el extranjero, es conveniente saber, antes de salir, si se llama igual que en nuestro país, y si tenemos que usar jeringas observar que su concen-

tración y la de la insulina que consigamos sean iguales.

- No olvidar el equipo y material necesario para control de la DM (medidores de glucemia, lancetas, tiras, jeringas/plumas, agujas, etc.). Ubicarlo todo en el equipaje de mano. También hay que llevar recipiente propio para desechar material fungible (agujas y lancetas).
- Tener siempre a mano alimentos para remontar hipoglucemias (HC absorción rápida y lenta; azucarillos, zumos, preparados comerciales de glucosa, fruta, galletas). En caso de usar insulina llevar glucagón.
- Utilizar ropa y calzado cómodo según el clima y actividades a realizar (sobre todo si neuropatía y/o pie diabético).
- En caso de viajes largos en avión (más de 2 zonas horarias), la diferencia de horario puede requerir un ajuste en la pauta habitual de medicación y comidas (consultar con el equipo sanitario antes de viajar).
- Mantener la insulina fuera de la luz solar directa, ya que la degrada gradualmente (color amarillo o acastañado). No siendo

necesario, en caso de viaje en avión, transportar la insulina en recipientes especiales (los rayos X de los controles aéreos no la estropean). Sí es importante no exponerla a temperaturas extremas (en la guantera del coche se alcanza hasta 40 °C y, en la bodega del avión bajas temperaturas). Existen neveras y “carteras de frío” para poder conservarla a una temperatura adecuada.

- En caso de viajar con bomba de insulina, es preciso llevar insulina adicional, equipo de infusión y pilas. Es también recomendable llevar un itinerario de las dosis y jeringas/plumas, por si la bomba dejase de funcionar adecuadamente. Es posible que haya que cambiar el equipo de infusión con más frecuencia o inyectarse la insulina con una jeringa/pluma (las necesidades de insulina van a variar dependiendo del nivel de actividad, patrones de alimentación y la condición de tiempo y latitud). Asimismo, la bomba de insulina puede sonar o no al pasar el arco de control en aeropuertos o trenes, por lo que es conveniente avisar con antelación y presentar informe que indique su uso. ►►

CAPÍTULO 6 · Bibliografía

1. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and woman: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006; 332(7533):73-8.
2. Bell DS. Heart failure. The frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2433-41.
3. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:18.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016;39(Supl 1):S1-S2.
5. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13(4):e1001992.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
7. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88.
8. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76.
9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG Outcome Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
12. Fitchett D, Butler J, Van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018;39(5):363-70.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
14. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):843-51.
15. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al; for the GEMINI investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
17. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:887-97.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-57.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
20. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Early treatment with basal insulin glargine in people with type 2 diabetes: lessons from ORIGIN and other cardiovascular trials. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):187-201.
21. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723-32.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018 (Position Statement). *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S1-S159.
23. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management. *Endocr Pract*. 2018;24:91-120.
24. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
25. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018;218(2):74-88.
26. American Diabetes Association. 11. Older adults. *Diabetes Care*. 2017;40 (Suppl 1):S99-104.
27. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, et al. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: The diabetes and aging study. *Diabetes Care*. 2011;34:1329-36.
28. Angelo M, Ruchalski C, Sproge BJ. An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine. *J Palliat Med*. 2011;14:83-7.
29. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110:75-81.
30. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007;298:2634-43.
31. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, et al. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications*. 2013;27:485-91.
32. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:1-21.
33. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(4):485-493.
34. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:543-52.
35. Bode B, Stenlof K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:294-303.
36. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, et al. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1023-5.

37. Rodríguez-Poncelas A, Coll-De Tuero G, Turro-Garriga O, et al. Impact of chronic kidney disease on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2014;15:150.
38. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85(1):49-61.
39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
40. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
41. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Rev Nefrología*. 2014;142(2):34-45.
42. Rodríguez Poncelas A, Franch Nadal J. Enfermedad renal diabética crónica. Visión desde Atención Primaria. Monografías de la redGDPS [internet]. Barcelona: Ediciones Mayo; 2017 [actualizado 31 ene 2018; citado 28 may 2018]. Disponible en: <http://www.redgdps.org/monografias-de-redgdps-20170528>
43. Escalada FJ, Halimi S, Senior PA, et al. Glycemic control and hypoglycemia benefits with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.13470>
44. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SemFyC. *Rev Clin Esp*. 2015;215(9):505-14.
45. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0125879.
46. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:802-9.
47. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD006423.
48. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74.
49. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes; a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;39:861-77.
50. Pérez A, Jansen-Chaparro S, Saigí I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6:9-20.
51. Ibrahim M, Abu Al Magd M, Annabi FA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2015. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2015;3:e000108.
52. <http://www.fundaciondiabetes.org/general/articulo/14/15-consejos-para-viajar-con-diabetes>



CAPÍTULO 7

Seguimiento de las personas con diabetes en Atención Primaria

José Mancera Romero

La organización de la atención a las personas con diabetes en España varía en función de la Comunidad Autónoma de residencia, de la cartera de servicios y de la organización funcional de los equipos de Atención Primaria^{1,2}.

Las personas con diabetes son el paradigma del paciente pluripatológico y del paciente crónico complejo. Por este motivo, los planes de atención centrados en la cronicidad desarrollados en España y en varias Comunidades Autónomas deben ser tenidos en cuenta para una atención integral^{3,4}.

Es importante disponer del tiempo necesario para las visitas inicial y de seguimiento de estos pacientes, formulando cambios organizativos que permitan la realización de las actividades que se plantean. Las funciones del personal de enfermería en el seguimiento de las personas con enfermedades crónicas están incluidas dentro de sus ámbitos de competencias y son los profesionales especializados en los cuidados. La gestión compartida de la demanda, el seguimiento de los pacientes con enfermedades crónicas, la educación terapéutica y los cuidados deben estar presentes en la atención a las personas con diabetes.

A continuación se exponen las actuaciones recomendables a realizar para una atención de calidad. Circunstancias locales pueden hacer necesarias adaptaciones a estas recomendaciones.

7.1. Evaluación al diagnóstico y visitas de seguimiento⁶⁻¹⁰

CONSULTA INICIAL

En la consulta inicial se debe efectuar una evaluación médica completa para:

1. Clasificar la diabetes.
2. Detectar complicaciones.
3. Revisar el tratamiento previo y el control de los factores de riesgo.
4. Contribuir a formular un plan de tratamiento.
5. Proporcionar una base para la atención continuada.

La unidad básica asistencial en el abordaje de la persona con diabetes debe estar formada por el profesional médico y de enfermería. Ambos deben participar de manera coordinada en la formulación de objetivos y organización de actividades. La persona con diabetes debe percibir claramente el concepto de equipo, en el que cada profesional tiene asignadas unas tareas con el fin de garantizarle una atención integral y de calidad.

Son de suma importancia los sistemas de registro. Se considera que las intervenciones que utilizan sistemas recordatorios o bases de datos, diagramas de flujo y *feedback* de la información son más eficaces para mejorar la calidad del proceso asistencial. Se aconseja la monitorización, preferiblemente informática, de los resultados para recordar y registrar la realización de exploraciones. Es conveniente tener un sistema de registro de las personas con diabetes para poder estimar la prevalencia, así como sistemas recordatorios de cribado oportunista para su realización en las consultas.

Se debería realizar una evaluación médica completa para clasificar la diabetes, detectar si existen complicaciones, revisar el tratamiento previo y el control de factores de riesgo en pacientes con DM establecida, ayudar a organizar el plan terapéutico y proporcionar una base para el cuidado continuo. Así, la evaluación inicial debe incluir una anamnesis detallada, una exploración física completa, análisis y la derivación del paciente a otros especialistas que se consideren adecuados.

A continuación se detallan los contenidos de la visita de valoración inicial:

- Anotar en la lista de problemas/enfermedades el tipo de diabetes y el año de diagnóstico. Codificar.
- Antecedentes familiares, con mención especial a la diabetes y a los antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz.
- Hábitos: tabaco, alcohol y tóxicos. Cuantificar el consumo de tabaco y alcohol. Explorar el estadio de cambio. Alimentación, actividad física y sueño.
- Anamnesis para detección y valoración de complicaciones crónicas: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica (la utilización de cuestionarios específicos ha demostrado su utilidad), retinopatía, nefropatía y neuropatía (cuestionarios específicos ayudan al diagnóstico).
- Detección sistemática de depresión y ansiedad, obstáculos para el autocontrol, hipoglucemias, planificación para el embarazo en mujeres en edad fértil y disfunción eréctil en hombres.
- Realizar revisión clínica-farmacológica, explorar la adherencia al tratamiento, posibles efectos secundarios de los fármacos, uso de medicinas alternativas y valorar estado vacunal.
- Exploración física: índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, perímetro abdominal, exploración de los pies, exploración de los pulsos (pedios, femorales y carotídeos).
- Pruebas complementarias: índice tobillo-brazo, retinografía, ECG.
- La realización de la exploración del fondo de ojo para detectar retinopatía está condicionada por los medios disponibles. Cuando no exista retinógrafo en Atención Primaria, el oftalmólogo se encargará del examen. Los retinógrafos permiten realizar el cribado de retinopatía diabética por el médico de familia. Si se detecta retinopatía se envía a oftalmología para seguimiento. La periodicidad de la retinografía depende de los factores de riesgo del paciente. En algunas Comunidades Autónomas⁷: anual en pacientes con diabetes de más de 10 años de evolución; trienal en pacientes con diabetes de menos de 10 años de evolución, en ausencia de otros factores de riesgo de retinopatía (HTA, ERC, tabaquismo, HbA1c >8 %) e individualizada, entre 1 y 2 años, en el resto de los pacientes, en función de los factores de riesgo de retinopatía.
- Análisis: hemograma, glucemia, HbA1c, perfil lipídico, función hepática, estimación del filtrado glomerular mediante CKD-EPI o, si no está disponible, con MDRD, cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina.

- Cálculo del RCV mediante alguna de las tablas de riesgo (recomendable REGICOR). En prevención secundaria no es necesario.
- Establecer objetivos individualizados de control dependiendo de las características de los pacientes (glucémicos, lipídicos, presión arterial, peso...).
- Proponer plan terapéutico.
- Inclusión en un programa de educación terapéutica.
- Se informará de forma clara y precisa de las pruebas y técnicas diagnósticas a realizar.
- Citar para la próxima visita (incluir la petición de las pruebas complementarias necesarias).
- Todas las actuaciones realizadas deben quedar reflejadas en la historia clínica.

VISITAS DE SEGUIMIENTO

En términos generales, el seguimiento de las personas con DM2 se realizará en Atención Primaria.

Las visitas se programarán en función del grado de consecución de los objetivos de control, la presencia de complicaciones, las necesidades del proceso educativo y el tiempo de evolución de la diabetes. Tras el diagnóstico de diabetes las visitas deben ser frecuentes, cada dos semanas, hasta ajustar el tratamiento y haber desarrollado el programa básico de educación terapéutica. En el caso de la utilización de insulina la frecuencia de visitas debe ser mayor.

Los objetivos de control glucémico se referirán siempre a la HbA_{1c}. La efectividad de las medidas terapéuticas siempre será valorada por los niveles de HbA_{1c} conseguidos.

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica suelen ser por opinión de expertos y, en general, recomiendan entre dos a cuatro contactos al año, según los países, en relación a la DM2. No existía evidencia, hasta ahora, sobre cuál es el número de visitas

mínimo para obtener un mejor control metabólico en la diabetes. El estudio EFFIMODI¹¹, ensayo clínico mínimamente aleatorizado y controlado realizado en el primer nivel (223 médicos de cabecera en Holanda), permite asegurar que en pacientes con DM2 con buen control, un seguimiento cada 6 meses es suficiente y además más barato.

El contenido de las visitas de seguimiento debería ser el siguiente:

- Anamnesis sobre ingresos hospitalarios y asistencia a servicios de urgencia.
- Anamnesis de síntomas de complicaciones crónicas, incluyendo disfunción eréctil (puede ser de utilidad el uso de escalas y test).
- Anamnesis sobre ansiedad y depresión (puede ser de utilidad el uso de escalas y test).
- Anamnesis sobre hábitos tóxicos.
- Investigar síntomas de hipoglucemias e hiperglucemias.
- Cumplimiento farmacológico (puede ser útil el uso de test específicos).
- Cumplimiento dieta y ejercicio.
- Efectos secundarios fármacos.
- Exploración y pruebas complementarias:
 - Índice de masa corporal (si existe sobrepeso u obesidad).
 - Presión arterial sistólica y diastólica (según las normas habituales; en pacientes con hipertensión es recomendable la monitorización ambulatoria de la presión arterial).
 - Frecuencia cardiaca.
 - Perímetro abdominal (si existe sobrepeso u obesidad).
 - Exploración de los pies (al menos una vez al año; si existe riesgo aumentar la frecuencia).

- Exploración de los pulsos (pedios, femorales y carotídeos).
- Índice tobillo-brazo (debe realizarse siempre en la evaluación inicial del paciente y reevaluarse de manera periódica al menos cada tres años).
- Retinografía digital (si no hay retinopatía se realizará cada 2 años). Circunstancias y protocolos locales pueden hacer necesarias adaptaciones.
- Análisis:
 - HbA1c (cada 6 meses en la fase de estabilización; cada 3 meses si se han realizado cambios terapéuticos).
 - Perfil lipídico (anual; en pacientes de bajo riesgo puede realizarse cada 2 años).
 - Estimación del filtrado glomerular mediante la fórmula CKD-EPI o, si no es posible, mediante MDRD (anual).
 - Cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina (anual).
 - Vitamina B12 en personas en tratamiento con metformina.
- Intervención sobre tabaquismo (en fumadores).
- Vacunación antigripal (y antineumocócica si procede)¹².

En la tabla 7.1 se recogen la periodicidad y los contenidos de las diversas actividades a realizar.

LA VISITA DE ENFERMERÍA

El profesional de enfermería tiene un papel relevante tanto en el control como en la educación de la persona con diabetes. Debe participar en la formulación de objetivos y en la organización de las actividades del equipo asistencial.

Diferentes intervenciones de mejora de calidad han demostrado que la participación de enfermería en el seguimiento de la enferme-

dad contribuye a mejorar los indicadores de proceso y resultado. Deben priorizarse las visitas en los pacientes más jóvenes y con otros factores de riesgo cardiovascular, en especial hipertensión arterial, tabaquismo y dislipemia. La persona con diabetes debe percibir claramente el concepto de equipo, en el que cada profesional tiene asignadas unas tareas con el fin de garantizarle una atención completa e integral.

En algunos Servicios de Salud de España se están implantando protocolos específicos de enfermería para el seguimiento del tratamiento farmacológico individualizado en pacientes con diabetes tipo 2.

7.2. Criterios de derivación a otros profesionales^{5,7,8}

Los criterios de consulta con otros niveles especializados deben preservar el contacto continuo con la persona con diabetes. Deben considerarse los niveles de formación y capacitación de los distintos equipos, los medios disponibles en cada centro y la existencia de protocolos conjuntos con los otros niveles asistenciales. Protocolos locales pueden alterar de manera notable los criterios de derivación que se exponen a continuación:

Endocrinología:

- Pacientes con criterios de DM1.
- Sospecha de diabetes secundaria, genética, enfermedades páncreas exocrino.
- Diabetes gestacional.
- Embarazo en la mujer con diabetes.
- Diabetes con mal control metabólico a pesar de haber usado todas las posibilidades terapéuticas.
- DM2 con complicaciones neurológicas (pie diabético).
- Pie diabético con úlceras o con riesgo alto y mala respuesta terapéutica.

Tabla 7.1. Contenido y periodicidad de las evaluaciones de las personas con diabetes

		Primera visita	Visita seguimiento	Visita anual
Clasificación		X		
Antecedentes familiares	– Diabetes en familiares de primer grado	X		X
	– Enfermedad cardiovascular precoz	X		X
Antecedentes médicos	– Anamnesis detección complicaciones	X	X	X
	– Anamnesis enfermedades	X	X	X
	– Utilización servicios sanitarios (urgencia, hospital, consultas)	X	X	X
Antecedentes sociales	– Alimentación	X	X	X
	– Actividad física y sueño	X	X	X
	– Tabaco, alcohol, tóxicos	X		X
	– Apoyo social	X		X
Medicación	– Revisión clínico-farmacológica	X	X	X
	– Adherencia	X	X	X
	– Intolerancia y secundarismos	X	X	X
	– Medicinas alternativas	X	X	X
	– Vacunas	X		X
Tecnología	– Evaluar uso aplicaciones sanitarias	X		X
Detección sistemática	– Depresión y ansiedad	X		X
	– Asistencia programa educación	X		X
	– Obstáculos para autocontrol	X		X
	– Hipoglucemias	X	X	X
	– Planificación embarazo (mujeres fértiles)	X	X	X
	– Disfunción eréctil en hombres	X		X
Examen físico	– Índice masa corporal	X	X	X
	– Presión arterial y frecuencia pulso	X	X	X
	– Perímetro abdominal	X		X
	– Exploración pies	X		X
	– Exploración pulsos	X		X
	– Índice tobillo-brazo	X		X
	– Retinografía	X		X
	– ECG	X		X
Laboratorio	– HbA1c	X	X	X
	– Lípidos	X		X
	– Función hepática	X		X
	– Función renal	X		X
	– Vitamina B12 (metformina)	X		X
Evaluación y plan	– Cálculo riesgo cardiovascular	X		X
	– Objetivos de control integral	X	X	X
	– Plan terapéutico	X	X	X
	– Inclusión en un programa educativo	X		X
	– Información clara y precisa	X	X	X
	– Citar para la próxima revisión	X	X	X
	– Registrar en la historia clínica	X	X	X

ELABORACIÓN PROPIA BASADA EN LAS REFERENCIAS⁵⁻¹⁰.

Oftalmología:

- Deberá realizarse una visita al oftalmólogo en el momento del diagnóstico y anualmente. La exploración incluirá un fondo de ojo con dilatación pupilar o una fotografía de la retina, control de la agudeza visual y tonometría. Si existe retinógrafo el cribado debe realizarse en Atención Primaria.
- Si en el cribado aparece retinopatía.

Nefrología:

- Proteinuria clínica persistente (> 200 mcg/min o 300 mg/día).
- Creatinina > 2 mg/dl o estimación del filtrado glomerular < 50 ml/min/ $1,73$ m².
- Hipertensión arterial refractaria.
- Anemia secundaria a enfermedad renal crónica.

Neurología:

- Presencia de accidentes isquémicos transitorios.
- Tratamiento de la polineuropatía diabética avanzada.

Cirugía vascular:

- Arteriopatía periférica con dolor en reposo o dolor nocturno en miembros inferiores.
- Aumento de la claudicación intermitente.
- ITB $< 0,6$.
- Úlceras que no curan.

Cardiología:

- Sospecha o presencia de cardiopatía isquémica.

Urgencias hospitalarias:

- Clínica sugestiva de coma hiperglucémico-hiperosmolar o de cetoacidosis diabética.
- Hipoglucemia grave o coma hipoglucémico, sobre todo si es secundario a tratamiento con sulfonilureas.

- Hiperglucemia grave que necesite tratamiento inicial con insulina y que en atención primaria no pueda realizarse.

La relación con los distintos especialistas del hospital debe ser consensuada y es muy recomendable la existencia de protocolos conjuntos para la atención a las personas con diabetes.

7.3. Seguimiento tras el alta hospitalaria^{5,6,8,13,14}

La hiperglucemia en los pacientes con o sin diabetes previa es muy prevalente en la población hospitalizada, se asocia a mayor morbilidad, estancias medias más prolongadas y mayores tasas de rehospitalización, todo lo cual contribuye a los elevados costes de la enfermedad. A pesar de ello, con frecuencia, el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital se ha considerado un objetivo de importancia secundaria respecto al proceso que causaba el ingreso.

La ADA considera que un plan de alta adecuado debe incluir los siguientes aspectos:

- Realizar una “conciliación de los medicamentos” para asegurar que la medicación habitual del paciente no se haya suspendido, así como la seguridad y compatibilidad de los nuevos medicamentos prescritos.
- Efectuar una comunicación estructurada del alta, informando de manera segura y rápida a los equipos de Atención Primaria de los cambios terapéuticos efectuados, las pruebas complementarias pendientes y las necesidades futuras de seguimiento.
- Es recomendable que todos los pacientes con hiperglucemia hospitalaria sean revisados en el mes posterior al alta.
- Para evitar posibles vacíos asistenciales, es importante que se suministre a los pacientes el equipamiento necesario para realizar el tratamiento y se les instruya en los aspectos esenciales para el manejo seguro.

Los indicadores de calidad en el informe de alta del paciente con diabetes serían:

1. Determinación de la HbA_{1c} durante el ingreso.
2. Incluir la función renal al alta.
3. Situación clínica del paciente al alta y evolución previsible.
4. Fijar los objetivos de control glucémico y de otros factores de riesgo.
5. Especificar el nivel de educación diabetológica y las necesidades pendientes de cubrir.
6. Incluir recomendaciones individualizadas sobre dieta y ejercicio.
7. Indicar los cambios efectuados en el tratamiento y su justificación.
8. Especificar indicación y frecuencia de los controles glucémicos.
9. Definir las necesidades de seguimiento: plazos y nivel asistencial.

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO AL ALTA

1. Recomendaciones del hospital

Para mejorar los resultados, además de la adecuada adaptación del tratamiento y la educación del paciente, se considera clave que el personal del hospital garantice tras el alta una adecuada monitorización del paciente con diabetes hasta la visita de seguimiento por el equipo de Atención Primaria. Por la previsible inestabilidad del control glucémico, consecuencia de las modificaciones realizadas en el tratamiento, la situación clínica del paciente y los cambios en la ingesta, los horarios y en la actividad física, es necesario intensificar la monitorización de la glucemia los primeros días tras el alta. El número de controles y el horario para su determinación dependerán de la situación clínica del paciente, el tratamiento que recibe y la capacidad del paciente para ajustar este. Es importante que se indiquen por escrito las determinaciones a realizar mientras persista la situación de ines-

tabilidad y ajuste, las situaciones de alarma en las que se aconseja consultar y, en lo posible, un teléfono para las consultas hasta la visita con su equipo de Atención Primaria.

2. Comunicación con Atención Primaria

El otro aspecto fundamental del seguimiento es la comunicación con el equipo de Atención Primaria. Sin embargo, este es uno de los elementos más deficitarios en el proceso del alta y poco más de la mitad de los médicos de Atención Primaria muestra su satisfacción por la comunicación que tienen con los médicos del hospital, y la comunicación directa por teléfono, aunque es la más deseada, es poco frecuente.

- La comunicación directa es probablemente la más efectiva ya que permite la transferencia bidireccional de la información entre los diferentes niveles asistenciales, pero frecuentemente no es factible.
- Otro sistema de comunicación, que cada vez es más asequible, es la historia clínica electrónica compartida por el hospital y la Atención Primaria, lo que facilita el acceso común a los datos.
- Por último, el sistema más utilizado aún sigue siendo la entrega al paciente de un documento escrito (informe de alta) con las instrucciones para el tratamiento y seguimiento.

Cualquiera de los sistemas de comunicación utilizados debe incluir un resumen con información sobre la causa de la hiperglucemia, la situación clínica al alta y la previsible evolución, los cambios realizados en la medicación del paciente y su justificación, la educación recibida y las determinaciones de glucemia que debe realizar.

En general, se recomienda que los pacientes con diabetes consulten con su médico o enfermera dentro de 7-30 días tras abandonar el hospital y a partir del mes en los pacientes con hiperglucemia de estrés. Por otra parte, es esencial que el paciente salga del hospital con el material necesario para monitorización

del control glucémico y las recetas con la nueva medicación.

3. Seguimiento en Atención Primaria

La frecuencia y contenido del seguimiento dependerán de las características de cada paciente, por lo que será necesario individualizar la pauta a seguir.

- Pacientes con diabetes conocida y tratada:
 - Fármacos orales. De manera general, continuar con ellos y valorar grado de control a los 3 meses.
 - Insulina. Ajustar pauta para alcanzar los objetivos de control propuestos.
- Pacientes con diabetes de inicio:
 - Fármacos orales. De manera general, continuar con ellos y valorar grado de control a los 3 meses.
 - Insulina. Valorar objetivos de control y características del paciente para plantear una posible retirada de la insulina y/o ajuste de la pauta.

En todos los casos es imprescindible la educación terapéutica, por lo que el papel de la enfermería es fundamental.

MANEJO AL ALTA DESDE URGENCIA DEL PACIENTE CON DIABETES

El 80-90 % de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias son dados de alta desde los mismos, y por tanto, los facultativos de urgencias son los responsables del tratamiento al alta en dichos pacientes. Se estima que la frecuencia de diabetes *mellitus* en urgencias es de un 30-40 % y en muchos casos dicha diabetes está descompensada o con un mal control metabólico previo, por lo que es necesario establecer pautas de tratamiento antidiabético adecuadas de cara al alta que contribuyan a un adecuado control metabólico de dichos pacientes y favorezca un mejor pronóstico a corto plazo tras el alta, así como mantener una continuidad con la atención ambulatoria por parte de otras especialidades y contribuir a una mejoría del pronóstico

a largo plazo. Para los médicos de atención primaria con labores asistenciales en urgencia puede ser de gran interés el documento, consenso de expertos, elaborado por tres sociedades científicas implicadas directamente en la atención del paciente con diabetes y que pretende facilitar la valoración del tratamiento al alta desde urgencias en cuanto a la diabetes se refiere y su continuidad asistencial ambulatoria¹⁴.

INTEGRACIÓN ASISTENCIAL⁷

Como se ha expuesto anteriormente, es necesario resaltar la importancia de la integración asistencial, de la coordinación entre los diversos profesionales y estructuras organizativas que interactúan en la atención a las personas con diabetes.

En Atención Primaria el binomio médico-enfermero es clave para una atención de calidad a estas personas y sus familias. La atención individual y la educación terapéutica grupal deben formar parte de cualquier programa estructurado. La consulta del mapa de activos comunitarios de la zona puede ser de gran ayuda para conocer los recursos no sanitarios existentes y que pueden contribuir a aumentar la calidad de vida.

La integración con los recursos hospitalarios es imprescindible: consultas externas de endocrinología y de otras especialidades, acceso a la solicitud de determinadas pruebas complementarias, utilización de los hospitales de día de diabetes existentes, etc. La existencia de protocolos comunes de seguimiento entre Atención Primaria y el Hospital se ha demostrado de utilidad en la mejora de indicadores de salud.

El médico de familia y la enfermera comunitaria (la Atención Primaria) juegan un papel trascendente en el seguimiento y prevención de las complicaciones tanto micro como macrovasculares. Una atención de calidad a las personas con diabetes redundará en un retraso en la aparición de complicaciones y en la gravedad de las mismas. ►►

CAPÍTULO 7 · Bibliografía

1. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2012. [citado 9 May 2018]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
2. ANDALUCÍA. Plan Integral de Diabetes. (Actualización 2016). Plan Integral de Diabetes de Andalucía. [Recurso electrónico]: Actualización 2016 /autoría, María Asunción Martínez Brocca (coordinación). [citado 22 Abr 2018]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/channels/temas/temas_es/P_2_ANDALUCIA_EN_SALUD_PLANES_Y ESTRATEGIAS/PI_Diabetes/plan_integral_diabetes?perfil=org&desplegar=/temas_es/P_2_ANDALUCIA_EN_SALUD_PLANES_Y ESTRATEGIAS/&idioma=es&tema=/temas_es/P_2_ANDALUCIA_EN_SALUD_PLANES_Y ESTRATEGIAS/PI_Diabetes/&contenido=/channels/temas/temas_es/P_2_ANDALUCIA_EN_SALUD_PLANES_Y ESTRATEGIAS/PI_Diabetes/plan_integral_diabetes
3. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2012. [citado 10 May 2018]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
4. Proceso Asistencial Integrado. Atención a Pacientes Pluripatológicos. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2018. [citado 12 May 2018]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pacientes_pluripatologicos/atencion_pacientes_pluripatologicos_2018_new.pdf
5. Guías Clínicas Semergen: Diabetes Mellitus. 2015. Coordinador Javier Mediavilla. [citado 20 Abr 2018]. Disponible en: http://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf
6. American Diabetes Association. 3. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1): S28–S37.
7. PAI Diabetes Mellitus. Andalucía. 2017. [citado 15 May 2018]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/diabetes_mellitus_v3_2017?perfil=org
8. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. 2016. Patxi Ezqurra Loiola coordinador. [citado 18 May 2018]. Disponible en: <http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161005/>
9. NICE guideline. Type 2 diabetes in adults: management. 2017. [citado 10 May 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Update November 2017. [citado 14 May 2018]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>
11. Wermeling PR, Gorter KJ, Stellato RK, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of 3-monthly versus 6-monthly monitoring of well-controlled type 2 diabetes patients: a pragmatic randomised controlled patient-preference equivalence trial in primary care (EFFIMODI study). *Diabetes Obes Metab*. 2014 Sep;16(9):841-9. doi: 10.1111/dom.12288.
12. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2):142-68.
13. Pérez Pérez A, Gómez Huelgas R, Álvarez Guisasaola F, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(15):666.e1-666.e10.
14. Cuervo Pinto R, Álvarez-Rodríguez E, González Pérez de Villar N, et al. Documento de consenso sobre el manejo al alta desde urgencias del paciente diabético. *Emergencias*. 2017;29:343-51.



emergen
DOC
documentos
clínicos