

## Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017

Sara Artola Menéndez

Médico de familia. Centro de Salud José Marv. Madrid. Fundación redGDPS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por su elevada prevalencia, número de discapacidades y alto coste económico, constituye una de las enfermedades crónicas con mayor impacto para el individuo, los sistemas sanitarios y la sociedad. El abordaje multifactorial y el manejo de la hiperglucemia corresponden, fundamentalmente, al ámbito de la atención primaria.

En el año 2014 la Red de Grupos de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS), consciente de esta necesidad y del papel que desempeña en la atención a los pacientes con diabetes mellitus (DM) en nuestro entorno, publicó el algoritmo de manejo de la hiperglucemia (disponible en <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>) con la finalidad de ayudar a los clínicos a orientar la estrategia terapéutica farmacológica en los pacientes con DM2.

Tras la incorporación de nuevos fármacos y evidencias respecto a posibles beneficios asociados, este año publicamos la actualización de aquel documento incorporando distintas prioridades en la elección terapéutica.

En la figura 1 se presenta el algoritmo de manejo de la hiperglucemia actualizado 2017, donde se incluye, entre los condicionantes clínicos asociados, la enfermedad cardiovascular (ECV).

La DM2 se asocia a un alto riesgo cardiovascular. Los pacientes con DM2 triplican el riesgo de mortalidad cardiovascular y duplican el de mortalidad total en comparación con las personas sin DM. La ECV es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM<sup>1</sup>. Numerosos estudios han demostrado la eficacia del control metabólico para reducir las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)<sup>2-4</sup>, pero la eficacia para reducir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, ictus aterotrombótico, etc.) no ha sido tan evidente. Incluso en algunos estudios se observó que el

tratamiento con determinados fármacos, o bien intentar un control glucémico excesivamente estricto, podrá asociarse a un incremento de eventos cardiovasculares<sup>5-7</sup>.

Paralelamente, desde 2008, la Food and Drug Administration (FDA) estableció la obligatoriedad de realizar ensayos clínicos específicos para demostrar la seguridad cardiovascular<sup>8</sup> de los nuevos antidiabéticos antes de su comercialización. En 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una recomendación similar<sup>9</sup>.

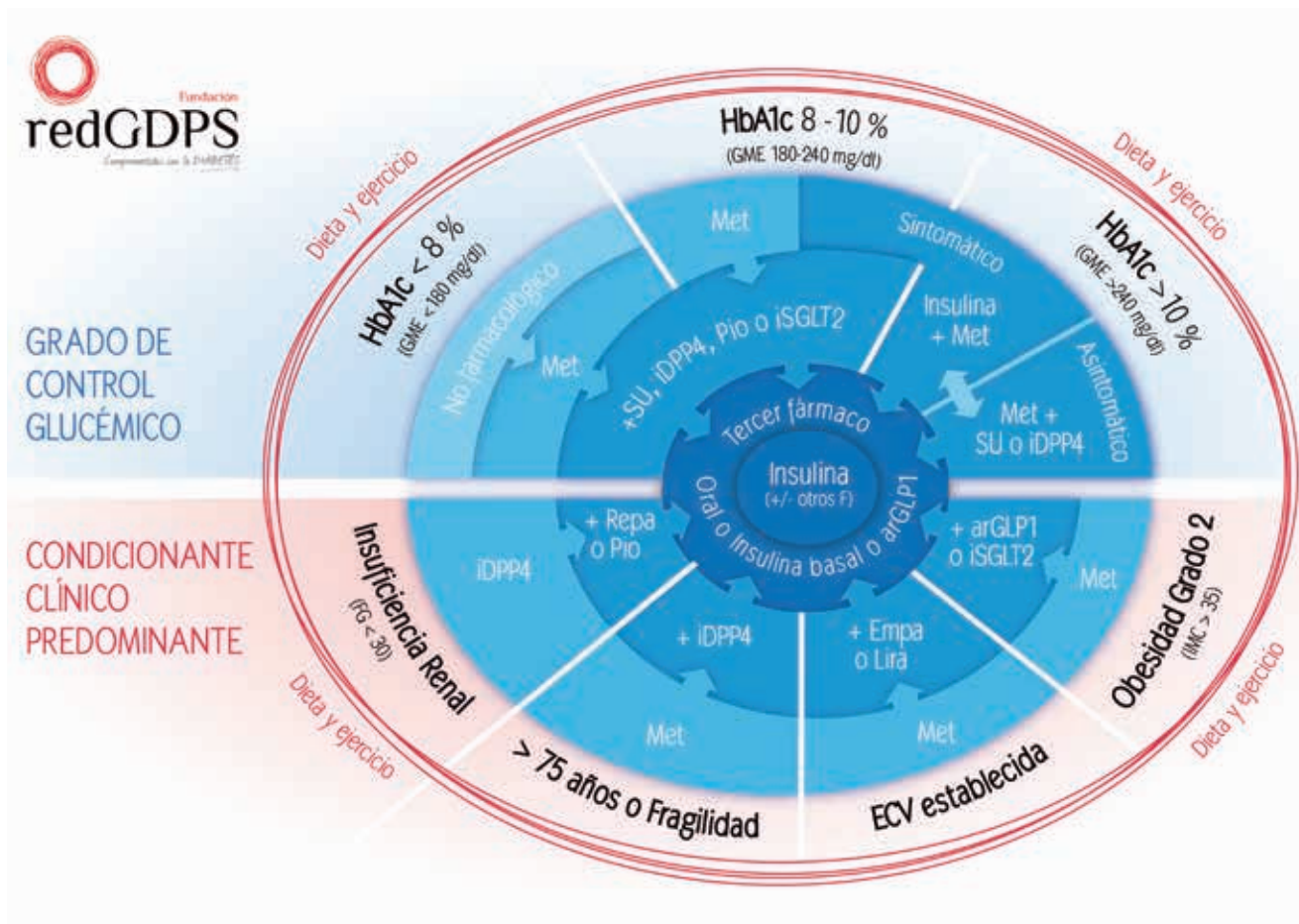
Estos estudios evalúan el efecto del nuevo fármaco en variables cardiovasculares en pacientes con DM2 previamente tratados con antidiabéticos y otros fármacos cardiovasculares según las recomendaciones de las guías de práctica clínica locales.

El objetivo de estos estudios no es demostrar diferencias y el impacto del grado de control glucémico entre los grupos de pacientes estudiados, sino demostrar la «no inferioridad» (o equivalencia) del nuevo fármaco con respecto al tratamiento estándar, por lo que se exige que el nuevo fármaco no produzca, como señala la FDA, «un incremento inaceptable del riesgo cardiovascular»<sup>8</sup>.

Hasta ahora, los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular han demostrado que los nuevos fármacos antidiabéticos evaluados presentan seguridad cardiovascular en pacientes con DM2 de riesgo moderado a alto<sup>10-16</sup>. Incluso algunos de ellos han demostrado «superioridad» frente a la intervención estándar<sup>14-16</sup>.

Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, los resultados del EXamination of cArDiovascular outCOmes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE)<sup>10</sup>, sobre la alogliptina, y el Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)<sup>11</sup>, sobre la sitagliptina, proporcionan una evidencia a favor de la seguridad

**Figura 1.** Actualización del algoritmo de hiperglucemia de la Red de Grupos de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de la Salud 2017 (redGDPS)



arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA<sub>1c</sub>: hemogloblina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repe: repaglinida; SU: sulfonilureas.

cardiovascular. El aumento de casos de ingreso por insuficiencia cardíaca en el estudio Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53)<sup>12</sup>, en relación con la saxagliptina, resultó sorprendente y todavía difícil de explicar. Por otra parte, grandes estudios observacionales con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 no han mostrado incremento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca<sup>17</sup>.

Los estudios con linagliptina (estudios CARdiovascular Outcome study of LINagliptin versus Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes [CAROLINA]<sup>18</sup>) y CARdiovascular safety and Renal Microvascular outcome with LINagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk [CARMELINA]), aún en marcha, están pendientes de resultados. No se dispone de informa-

ción con vildagliptina al no existir ningún estudio a este respecto.

Entre los estudios de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, resultaron sorprendentes los beneficios cardiovasculares observados en el Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER)<sup>14</sup>, sobre la liraglutida, y Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6)<sup>15</sup>, sobre la semaglutida; si bien este último no puede considerarse estrictamente un estudio de seguridad cardiovascular, al tratarse de un ensayo clínico pivotal frente a placebo.

De los estudios con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, el único finalizado ha sido el Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

(EMPA-REG OUTCOME)<sup>16</sup>, sobre la empagliflozina. Estos fármacos no solo ha demostrado seguridad cardiovascular, sino también protección cardiovascular en pacientes con DM2 y una ECV establecida. Aportan evidencia de reducciones significativas de mortalidad cardiovascular e incluso de mortalidad total. Y el más reciente, respecto a la canagliflozina (CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study [CANVAS]) y CANVAS Renal<sup>19</sup>, que ha confirmado los datos de seguridad cardiovascular en el objetivo primario, aunque con aumento de algunos eventos adversos como las amputaciones distales y fracturas.

Actualmente, siguen en marcha otros estudios de seguridad cardiovascular, como Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE), que aportarán más evidencias en el tratamiento de la DM.

En resumen, en aquellos pacientes con DM y ECV establecida, la mejor opción terapéutica, si el control con metformina no es suficiente, sería un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baena-Diez JM, Penafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibáñez A, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care* 2016;39:1987-95.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
7. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170:1191-201.
8. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring (MD): United States Food and Drug Administration; 2008.
9. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00. 14 de mayo de 2012. Disponible en: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
13. Pfeffer MA, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
17. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145-54.

18. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164-74.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017. [Epub ahead of print.]