PREGUNTA 54:

¿QUÉ TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE ES MÁS EFECTIVO EN LAS PERSONAS MAYORES DE 75 AÑOS?

AUTORES

- Margarita Alonso-Fernández *Centro de Salud de La Ería. Oviedo*
- Marta Sanavia Guerrero *Equipo de atención primaria Penedès Rural-UFACC SAP Delta. Barcelona*

Abril 2021 (Última revisión)

No es fácil responder a esta pregunta: la población anciana con DM2 es muy heterogénea y frecuentemente está excluida o subrepresentada en los ensayos clínicos aleatorizados.

EVIDENCIA CIENTÍFICA EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

Tras modificaciones en el estilo de vida, la metformina (MET) es el fármaco de elección.[1,2] Se asocia con un riesgo reducido de hipoglucemias y eventos cardiovasculares (ECV) no fatales en comparación con otros antidiabéticos, especialmente sulfonilureas; sin embargo, no hay evidencia de calidad sobre los ries gos y beneficios que ocasiona en personas mayores con DM2 (PMDM2).[3]

En este colectivo es prioritario reducir el riesgo de hipoglucemia debiendo evitar, siempre que sea posible, el tratamiento con sulfonilureas. [2] Una revisión de la Cochrane[4] puso de manifiesto mayor frecuencia de hipoglucemias con la asociación MET y sulfonilureas que combinando MET con cualquier otro antidiabético oral.

En un análisis de subgrupos de edad del ensayo CAROLINA[5] no se encontraron diferencias en la incidencia de ECV en las personas con DM2 (PDM2) tratadas con linagliptina *vs* glimepirida, pero el riesgo de hipoglucemias moderadas y graves fue sustancialmente mayor con glimepirida en todos los grupos de edad.

Clásicamente, en las PMDM2 se recomendaban iDPP-4 tras la MET: fármacos bien tolerados, con bajo riesgo de hipoglucemia y que pueden utilizarse en insuficiencia renal[6]. Actualmente se aconseja seleccionar el fármaco en función de la situación clínica priorizando esta sobre la edad. [1]

En los ensayos de seguridad cardiovascular (CVOT) de iDPP-4 en los que se han analizado subgrupos de edad, los resultados mostraron ser consistentes. Así, en el ensayo CARMELINA[7] (población con alto RCV o enfermedad renal), se observó la no inferioridad de linagliptina frente al placebo en el riesgo de la variable compuesta MACE-3 (mortalidad cardiovascular [MCV] o infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal): HR: 0,76 (IC del 95 %: 0,57-1,02) en el grupo preespecificado de ? 75 años (n = 1,211, el 17,4 % de la muestra total) y su superioridad frenando la progresión de albuminuria HR: 0,78 (IC del 95 %:0,63-0,97).

En el estudio TECOS[8] (población con ECV), la sitaglipina, en pacientes ? 75 años (n = 2004; 14 % del total), también cumplió el criterio de no inferioridad respecto a placebo en la variable principal combinada MACE-3 plus (MACE-3 u hospitalización por angina inestable), que ocurrió en el 17,5 %, 6,7 personas/año (sitagliptina) y 16,2 %, 6,19 % personas/año (placebo): HR: 1,10 (IC del 95 %: 0,89-1,36); p = 0,39.

Algunas moléculas de los grupos terapéuticos iSGLT-2 y arGLP-1, más allá de reducir la hiperglucemia, han mostrado beneficios adicionales al reducir ECV en PDM2 con ECV o FRCV[9-14], sin embargo, el conocimiento

de sus efectos en ancianos es limitado. Los CVOT han incluido pacientes >7 5 años, y, si bien la coherencia de los hallazgos entre la población total estudiada y el conjunto de personas de mayor edad puede respaldar la extrapolación de resultados, se debe valorar si el reducido número de casos en algunos grupos tiene potencia para detectar diferencias y, por otra parte, al no ser estudios específicos en ancianos no se ha evaluado la fragilidad.

En un análisis *post hoc* de EMPA-REG OUTCOME[15] (población con ECV previo), la empagliflozina *vs* placebo redujo el riesgo de MCV, hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC) y de la variable combinada HIC o MCV, de forma similar y consistente en la población total y en las categorías de edad < 65 años, de 65 a < 75 y ? 75 años (interacción p = 0,484, p = 0,488, p = 0,240, p = 0,638, respectivamente). También fue consistente la reducción del riesgo de nefropatía incidente o empeoramiento y la reducción en la progresión a macroalbuminuria (interacción p = 0,333, p = 0,741, respectivamente) mientras que los resultados de MACE-3 fueron heterogéneos: HR: 0,86 (IC9 del 95 %: 0,74-0,99) en población total y HR: 1,04 (IC del 95 %: 0,84-1,29), HR: 0,74 (IC del 95 %: 0,58-0,93) y HR: 0,68 (IC del 95 %: 0,46-1,00) en los respectivos subgrupos de edad (interacción p = 0,047).

En un análisis *post hoc* del DECLARE-TIMI 5816 (pacientes con ECV previo o con varios FRCV), la dapagliflozina no consiguió reducir, respecto al placebo, la variable combinada MACE-3 ni en la población total estudiada HR: 0,93 (IC del 95 %: 0,84-1,03) ni en las categorías de edad < 65 años, 65 a < 75 años y ? 75 años: HR: 0,93 (IC del 95 %: 0,81-1,08), HR: 0,97 (IC del 95 %: 0,83-1,13) y HR 0,84 (IC del 95 %: 0,61-1,15), respectivamente (interacción p = 0,7352), sin embargo redujo el riesgo de la variable compuesta de MCV u HIC, a expensas principalmente de la reducción de HIC**,** de manera consistente en población total y subgrupos de edad (interacción p = 0,5277) y la variable secundaria cardiorrenal compuesta (disminución sostenida del 40 % o más en la TFGe a <60 ml/min/1,73 m^2, nueva enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o CV).

En ambos estudios las fracturas, la depleción de volumen y las hipoglucemias se han reportado con más frecuencia en ancianos, pero han sido equilibrados en el grupo del fármaco activo y placebo y no aumentaron los casos de cetoacidosis en relación con la edad.[15-16]

Una revisión sistemática con metaanálisis[17] que incluye tres CVOT (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58) y los dos análisis *post hoc* descritos[15-16] evaluaron el efecto de los iSGLT-2 sobre el riesgo de MACE estratificado por edad y uso de estatinas. Este se redujo un 11 % (HR: 0,89; IC del 95 %: 0,83-0,96; p < 0,001) frente a placebo, con heterogeneidad nula entre los ensayos (I2 = 0 %). *Hazard ratio* en PDM2 tratadas con estatina 0,87 (IC del 95 %: 0,81-0,94) y sin estatina HR: 0,88 (IC del 95 %:0,77-1,01), interacción p = 0,90, lo que sugiere que el perfil de eficacia de las gliflozinas no se modifica con la edad y puede mejorar la protección cardiovascular que ofrecen las estatinas.

En los estudios LEADER[12] (81 % participantes ECV previa) y REWIND[14] (31,5 % pacientes con ECV establecida), la liraglutida y la dulaglutida redujeron, frente a placebo, la ocurrencia de la variable MACE-3: HR: 0,87 (IC del 95 %: 0,78-0,97) y HR: 0,88 (IC del 95 %: 0,79-0,99), respectivamente.

En el caso de la liraglutida, los análisis estratificados por edad indican una interacción compleja: en ?5 0 años con ECV al inicio del estudio hubo una reducción en MACE-3 (n = 7598; HR: 0,83 [IC del 95 %:0,74-0,93]) mientras que los pacientes ? 60 años sin ECV establecida presentaron un resultado adverso (n = 1742; HR: 1,20 [IC del 95 %: 0,86-1,64]; interacción p = 0,04). En un análisis *post hoc*[18] focalizado en ancianos, la liraglutida redujo el riesgo de MACE en el subgrupo de ? 75 años (n = 836; HR: 0,66 [IC del 95 %: 0,49-0,89]; interacción p = 0,054), lo que puede indicar falta de potencia para sacar conclusiones sobre la consistencia de los resultados en grupos de edad.

En el caso de la dulaglutida no se encontraron diferencias entre el grupo de < 66 años (n = 5237; HR: 0,92 [IC del 95 %: 0,78–1,09]) y el de ? 66 años (HR: 0,86 [IC del 95 %: 0,74-1,00]), interacción p = 0,57.

La pioglitazona no produce hipoglucemias y tiene una acción favorable sobre el perfil lipídico. Sin embargo, algunos efectos como la retención hidrosalina o el aumento del riesgo de fracturas limitan su empleo en personas mayores.[1] Un reciente metaanálisis (26 estudios con 19.645 participantes) ha puesto de manifiesto que la pioglitazona, frente al placebo, redujo ECV en PDM2 con ECV establecida y aumentó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.[19]

Respecto a la insulina, en PMDM2 es preferible el uso de análogos de acción prolongada.[1] El estudio SENIOR[20] comparó la eficacia y seguridad de glargina U300 (Gla-300) con glargina U100 (Gla-100) en PDM2 ? 65 años (n = 1014; 241 ? 75 años), no hubo diferencias en la reducción de HbA_{1c}. Los análisis exploratorios del porcentaje de pacientes que experimentaron una o más hipoglucemias confirmadas o graves fueron similares en ambos grupos si bien hubo una incidencia significativamente menor de hipoglucemias sintomáticas durante las 24 horas con Gla-300 *vs* Gla-100 en el subgrupo de ? 75 años (1,5 % frente a 10,4 %; HR: 0,33 [IC del 95 %: 0,12-0,88]).

En un análisis *post hoc* del estudio DEVOTE[21] no hubo diferencias en el riesgo de MACE-3 entre insulina degludec (IDeg) y Gla-100 en los grupos de edad preespecificados (de 50 a 64 años, de 65 a 74 años y ? 75 años): HR: 0,84 (IC del 95 %: 0,67-1,06), HR: 0,88 (IC del 95 %: 0,70-1,12), HR: 1,21 (IC del 95 %: 0,80-1,84), respectivamente (interacción p = 0,32). El riesgo de hipoglucemia severa fue menor con IDeg *vs* Gla-100 en personas de 50 a 64 años (HR: 0,55 [IC del 95 %: 0,39-0,77]) y de 65 a 74 años (HR: 0,65 [IC del 95 %: 0,45-0,93]), pero no se evidenció en aquellas de 75 o más años (HR: 0,76 [IC del 95 %: 0,39-1,49]) (interacción p = 0,65).

En adultos con DM2, las guías de práctica clínica[1] recomiendan individualizar el tratamiento en función de la presencia de ECV aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o elevado RCV, en cuyo caso se priorizará asociar a la MET fármacos con beneficio demostrado en estas situaciones. Estas directrices son aplicables a PDM2 > 75 años, siempre que el estado funcional y cognitivo lo permita y teniendo precaución en el ajuste de terapias concomitantes como antihipertensivos, insulina y diuréticos de asa; en caso de no cumplirse estas condiciones, tras la MET, el uso de iDPP-4 es una buena opcion. [1-2,7-8]

La fragilidad no fue evaluada formalmente en los CVOT con iSGLT-2[9-11,15-16] y arGLP-1[12-14], por lo que estos fármacos no deben utilizarse en tales circunstancias.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1+	Los efectos beneficiosos cardiovasculares y renales de los iSGLT-2 en personas mayores con diabetes y ECV establecida o elevado RCV no se ven afectados por la edad.
1+	Los efectos beneficiosos cardiovasculares de los arGLP-1 en la población general podrían ser extensibles a personas mayores, pero son necesarios más estudios.
1+	Los iDPP-4 son fármacos seguros en personas mayores con DM2.
2+	Existe amplia experiencia en la utilización de MET en PMDM2, pero es escasa la evidencia sobre sus beneficios en este colectivo.

Grado de recomendación	
B	En presencia de ECV aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, se recomienda MET asociada a un iSGLT-2 con beneficios cardiovasculares y renales demostrados, siempre que la función renal y la situación funcional del paciente lo permita.
B	En ausencia de las condiciones clínicas mencionadas en el apartado anterior, se sugiere el empleo de iDPP-4 en el segundo escalón terapéutico.
C	En presencia de ECV aterosclerótica, si los iSGLT-2 están contraindicados, se sugiere valorar el empleo de arGLP-1 con beneficios cardiovasculares demostrados, siempre que la situación funcional del paciente lo permita.
C	En presencia de ECV aterosclerótica, si los iSGLT-2 están contraindicados, se sugiere valorar el empleo de arGLP-1 con beneficios cardiovasculares demostrados, siempre que la situación funcional del paciente lo permita.
C	Se sugiere comenzar tratamiento con MET cuando no se puedan cumplir los objetivos individuales de control con dieta y ejercicio.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	“Diabetes mellitus”[MeSH] AND “older adult” [MeSH] AND “effectiveness hypoglycemic drug” [MeSH] AND “safety hypoglycemic drug” [MeSH]	Enero 2016-diciembre 2020
Cochrane Library	“Diabetes mellitus” AND “old age”	Enero 2016-diciembre 2020
UpToDate	Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Older Patient	Diciembre 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 12. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1): S168-S179.
2. LeRoith D, Biessels G, Braithwaite S, Casanueva F, Draznin B, Halter J, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019; 104:1520-74.
3. Schlender L, Martínez Y, Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. BMC BMC Geriatr. 2017, 17 (Suppl 1):227. doi: 10.1186/s12877-017-0574-5.
4. Madsen KS, Kohler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin and second? or third?generation sulfonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD012368. doi: 10.1002/14651858.CD012368.pub2.

5. Speland MA, Pratley RE, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Zinman B, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulfonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. Diabetes Obes Metab 2021;23:569-80.
6. Sangrós González FJ. Pregunta 52. ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes mayores de 75 años? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Euromedice, 2017: 210-13. http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P52.pdf
7. Cooper ME, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Wanner C, Schnaidt S, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of linagliptin treatment in older people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease and/or kidney disease: A prespecified subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled CARMELINA® trial. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1062-73.
8. Bethel M, Engel S, Green J, Huang Z, Josse R, Kaufman K, et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care 2017;40:494-501.
9. 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.
10. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644-57.
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380:347-57.
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-22.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-44.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394:121-30.
15. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Age and Ageing 2019; 48: 859-66.
16. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE-TIMI 58 Study. Diabetes Care 2020;43:468-75.
17. Giuglano D, Longo M, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Solerte S, et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Res Clin Pract 2020; 162:108114. doi: 10.1016/ j. diabres.2020.108114.
18. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, Jódar-Gimeno E, Nauck MA, Pratley R, et al. Effect of liraglutide on cardiovascular outcomes in elderly patients: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2019; 170:423-26.
19. Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020;105:dgz252. doi: 10.1210/clinem/dgz252.
20. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Flórez H, Roussel R, Espinasse M, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 units/mL versus 100 units/mL in older people with type 2 diabetes: results from the SENIOR study. Diabetes Care 2018;41:1672-80. Erratum in: Diabetes Care 2019;42:1604.
21. Pratley RE, Emerson SS, Franek E, Gilbert MP, Marso SP, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). Diabetes Obes Metab 2019;21:1625-33.