



NOVEDADES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LAS RECOMENDACIONES DE LA ADA 2020 PARA DIABETES MELLITUS

La Asociación de Diabetes Americana (ADA) edita anualmente sus estándares de manejo clínico de la diabetes mellitus (DM), que constituyen la fuente de recomendaciones oficiales de la ADA consensuadas por expertos. Son publicadas en la revista Diabetes Care, encontrándose también disponibles en app y en la web. Para mantener la actualidad de los avances, la ADA incorpora las novedades importantes antes de la publicación anual, para su consulta on-line.

Las recomendaciones son clasificadas por un sistema desarrollado por la ADA en niveles A, B y C dependiendo de la calidad de la evidencia, y un nivel E que representa la opinión de expertos (ADA 2020, Introduction).

Las recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de la DM han cambiado poco de la edición del 2019 a la del 2020 (ADA 2019, ADA 2020, Pharmacological approaches), manteniendo su esquema general y siendo muchas más las recomendaciones que se repiten que las novedades incorporadas.

En cuanto a la diabetes tipo 1 (DM1): Se mantiene el nivel de evidencia A para recomendar en la mayoría de los pacientes el tratamiento con múltiples dosis diarias de insulina en régimen basal-bolo o mediante infusión subcutánea continua de insulina, así como el uso de análogos de insulina rápida para reducir el riesgo de hipoglucemia. Se mantiene el nivel E para la educación necesaria para coordinar las dosis de insulina prandial con la ingesta de carbohidratos, los niveles de glucemia preprandial y la actividad física.

Desaparece la recomendación de continuar con infusión continua de insulina después de los 65 años en pacientes que vinieran usándola satisfactoriamente, lo cual no quiere decir que deba suspenderse en estos casos. La mayoría de los aspectos tecnológicos son tratados de una forma más detallada en la sección dedicada a tecnología, por lo que tratarlos aquí era redundante.

Entre los comentarios generales, se señala el uso habitual de pautas basal-bolo con distribución similar de insulina basal y prandial, titulando de forma individualizada la primera según la glucemia en ayunas, y la segunda según la postprandial.

Se sigue señalando la importancia de la administración subcutánea correcta de insulina, prefiriendo las agujas cortas.

Nada nuevo sobre la insulina inhalada, de la que aún no disponemos en nuestro país, cuya rápida farmacocinética podría mejorar el control glucémico frente a la insulina rápida, sin hipoglucemia adicional o ganancia de peso, pero con problemas en pacientes con patología pulmonar o fumadores, y de alto coste.

Dres Javier Escalada (1) y Martín López de la Torre (2) en nombre del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la SEEN

(1) Director Departamento de Endocrinología y Nutrición. Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra

(2) Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

En cuanto a los tratamientos no insulínicos asociados, sigue sin aportar una opinión, en espera de mayor evaluación, por cuanto la metformina sólo produce pequeñas reducciones del peso y de niveles lipídicos sin mejorar la HbA1c, liraglutida y exenatida producen pequeñas reducciones de HbA1c con mayores pérdidas de peso, y los iSGLT2 aumentan el riesgo de cetoacidosis. Sólo pramlintida está aprobada por la FDA, con leves descensos de HbA1c y peso, pero no disponemos de él en nuestro país.

El beneficio del trasplante de páncreas y de islotes pancreáticos para el control glucémico y la reducción del riesgo de complicaciones debe compararse con los riesgos de la inmunosupresión, por lo que se limita a algunas personas con DM1 con trasplante renal simultáneo o previo, cetoacidosis recurrente, o graves hipoglucemias a pesar del tratamiento intensivo con insulina, siendo muchos de estos casos susceptibles de mejorar con las nuevas tecnologías.

En cuanto a la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): Se hace referencia a 6 aspectos que hay que tener en cuenta a la hora de seleccionar un fármaco antidiabético para un paciente con DM2:

- 1) existencia de comorbilidades importantes, como enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) e indicadores/factores de alto riesgo de ECVA, enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia cardíaca (IC)
- 2) riesgo de hipoglucemia
- 3) efecto sobre el peso
- 4) efectos secundarios
- 5) coste
- 6) preferencias del paciente.

La metformina es el agente farmacológico preferido para el inicio del tratamiento de la DM2 (A). Debería iniciarse metformina desde el momento del diagnóstico de DM, a no ser que exista alguna contraindicación, junto con las medidas correspondientes de estilo de vida. Se mantiene la metformina por sus beneficios en la protección cardiovascular (CV), necesitando titular la dosis para evitar problemas de intolerancia gastrointestinal y se remarca que su uso está permitido hasta filtrados glomerulares de 30 ml/min/1.73 m². Asimismo, se aconseja monitorizar los niveles de vitamina B12, pero no se establece una pauta cronológica en este sentido (ni cuándo iniciar su medición ni cada cuánto tiempo repetirla).

En caso de no poder usar metformina se aconseja elegir agonistas del receptor de GLP1 (arGLP1), inhibidores de SGLT2 (iSGLT2), inhibidores de DPP4 (iDPP4), glitazonas, o sulfonilureas de última generación según las características del paciente (ver los 6 puntos descritos anteriormente).

Dres Javier Escalada (1) y Martín López de la Torre (2) en nombre del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la SEEN

(1) Director Departamento de Endocrinología y Nutrición. Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra

(2) Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Si la HbA1c inicial está > 1,5% por encima del objetivo individualizado, muchos pacientes necesitarán tratamiento dual inicial. La insulina se reservaría en esta fase inicial para situaciones de hiperglucemia grave (glucemia > 300 mg/dl, HbA1c > 10%), especialmente cuando hay datos de catabolismo (E). Resuelta la descompensación inicial, se puede plantear su suspensión y mantener un adecuado control con fármacos no insulínicos.

El apartado de "Tratamiento combinado" incorpora una de las novedades de esta actualización. Los datos del reciente ensayo VERIFY con vildagliptina junto a metformina en pacientes de reciente diagnóstico muestran un retraso en el empeoramiento del control glucémico respecto a la monoterapia con metformina de inicio. Estos resultados aconsejan considerar esta terapia de inicio en una decisión consensuada con el paciente. Adicionalmente, sigue recordando que la terapia combinada puede ser necesaria en casos con HbA1c al diagnóstico 1.5-2% por encima de objetivo.

La decisión de qué fármaco añadir a metformina se debe basar en las características clínicas del paciente y de sus preferencias (E). Cada clase de nuevo antidiabético no insulínico añadido a metformina consigue una reducción de HbA1c que va del 0,7 al 1,0%, y si el objetivo no se alcanza en un plazo de 3 meses, se debe tomar una nueva decisión terapéutica, pudiendo combinar cualquiera de las 6 opciones posibles: arGLP1, iSGLT2, iDPP4, glitazonas, sulfonilureas de última generación e insulina.

Ante ECVA o factores de riesgo alto para ECVA, ERC e IC, recomiendan el uso de arGLP1 y/o de iSGLT2 que hayan demostrado cardio y/o nefroprotección e independientemente del valor de HbA1c (A). Este punto es nuevo (en 2019 no se especificaba el aspecto de HbA1c) y realmente es importante para la práctica clínica, puesto que aconseja el uso de arGLP1 y/o iSGLT2 en pacientes con ECVA o alto riesgo para ECVA.

Se enriquece la descripción de los pacientes subsidiarios de tratamiento con arGLP1 o iSGLT2:

Si predomina la ECVA establecida o hay indicadores de alto riesgo CV (edad mayor de 55 años con hipertrofia ventrículo izquierdo, o estenosis coronaria, o carotídea o de arterias de extremidad inferior mayor del 50%), se recomienda usar preferentemente arGLP1 con demostrado beneficio CV o iSGLT2 con demostrado beneficio CV (si lo permite el filtrado glomerular).

Si predomina ERC o IC:

-ERC: específicamente FGe 30-60 ml/min/1,73 m² o cociente albúmina-creatinina en orina > de 30 mg/g (particularmente si es > de 300 mg/g).

-IC, particularmente con fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45%).

Dres Javier Escalada (1) y Martín López de la Torre (2) en nombre del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la SEEN

(1) Director Departamento de Endocrinología y Nutrición. Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra

(2) Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Recomienda usar preferentemente iSGLT2 con evidencia sobre reducción de IC y de progresión de ERC (si lo permite el FGe). Si los iSGLT2 no son tolerados o están contraindicados o el FGe no lo permite, se aconseja arGLP1 con demostrado beneficio CV. (2020)

Para pacientes sin estas situaciones clínicas, la adición del segundo fármaco no está tan consolidada y hay que hacer la elección basándose en evitar efectos secundarios (hipoglucemia, aumento de peso), coste y preferencias del paciente (E). Lo mismo ocurre para la elección del tercer fármaco.

Cuando se plantea un tratamiento inyectable, los arGLP1 deberían de elegirse por delante de la insulina (B), puesto que a igual control glucémico, no tienen riesgo de hipoglucemia y consiguen perder peso (aunque se deben considerar los efectos gastrointestinales y el precio).

Se recuerda también la posibilidad de reducir o desintensificar el tratamiento en determinadas circunstancias (efectos secundarios, intolerancias, ineficacia, cambios en el objetivo glucémico, etc).

Finaliza este apartado con un posicionamiento sobre el alto coste de los nuevos fármacos, que para algunos pacientes puede dificultar la adherencia. En comparación con EEUU, la situación en España es diferente porque el coste para el individuo es menor. De cualquier forma, se echa de menos un estudio de fármaco-economía que tenga en cuenta no sólo el coste de los fármacos sino también sus beneficios, reducción de efectos adversos (hipoglucemias) y no necesidad de mediciones de glucemias.

En el apartado de “Ensayos clínicos de seguridad cardiovascular”, se repasan brevemente los resultados favorables de algunos arGLP1 (liraglutida, dulaglutida y semaglutida) e iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) y su indicación especialmente en pacientes con ECVA o factores de alto riesgo de ECVA, ERC o IC. También se remarca que estos estudios se hicieron en pacientes con DM2 con HbA1c > 7% y que más del 70% tenían tratamiento con metformina. La reciente revisión de la guía de tratamiento de la DM2 (ADA-EASD: Diabetes Care 2020;43:487-493) establece que la evidencia también sugiere el uso de arGLP1 en pacientes con DM2 sin ECV, pero con factores de alto riesgo vascular (edad > 55 años con estenosis carotídea, coronaria o arterial periférica >50%, hipertrofia de ventrículo izquierdo, y FGe <60 ml/min/1,73 m² o albuminuria). Hasta el momento actual, esta evidencia es más sólida para dulaglutida. Sin embargo, al menos de momento, esta indicación no está recogida en ficha técnica.

En el apartado de “Tratamiento con insulina” (Figura 9.2), se aconseja evitar usarla como amenaza, castigo o como fallo del comportamiento del paciente. Es importante remarcar la eficacia e involucrar y educar al paciente en su manejo.

Aun reconociendo que las insulinas basales actuales (glargina U-100, detemir), y especialmente las de segunda generación (glargina U-300, degludec), reducen el riesgo de hipoglucemia en comparación con NPH, se hace hincapié en el coste de la insulina y poco menos que se acaba

Dres Javier Escalada (1) y Martín López de la Torre (2) en nombre del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la SEEN

(1) Director Departamento de Endocrinología y Nutrición. Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra

(2) Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada



concluyendo que “para muchos pacientes (por ejemplo, pacientes con objetivos de HbA1c relajados, baja incidencia de hipoglucemia, importante resistencia a la insulina, así como aquellos con preocupación por los costes) la insulina humana (NPH y regular) puede ser el tratamiento de elección. Al igual que para los fármacos no insulínicos, el panorama de nuestro país es muy diferente al de los norteamericanos. Y otra vez, sería bueno tener un estudio de fármaco-economía que tenga en cuenta no sólo el coste de los fármacos sino también la reducción de efectos adversos (sobre todo hipoglucemias), especialmente ahora que con los sistemas de monitorización continua de glucosa somos conscientes de que la tasa de hipoglucemias es más alta de lo que pensábamos.

Cuando se considera iniciar la insulina prandial, se recomienda un esquema sencillo, por ejemplo 4 U o el 10% de la dosis de insulina basal en la comida más importante o en aquella que dé lugar a la mayor excursión glucémica posprandial.

Las insulinas concentradas incluyen la insulina regular U-500, no disponible en nuestro país, glargina U-300, degludec U-200 y lispro U-200. Pueden ser más convenientes y cómodas, y mejorar la adherencia en casos con resistencia a la insulina que requieren grandes dosis de insulina. La insulina inhalada no se encuentra disponible en nuestro país.

Para finalizar se aborda la posibilidad de combinar insulina basal con arGLP1, pero no existe esta posibilidad de combinaciones fijas de insulina y arGLP1 en nuestro país hasta el momento. También se comenta la opción de ir añadiendo dosis de prandial de manera progresiva, y también de la opción de indicar insulinas premezcladas, defendiendo su uso como una estrategia más sencilla, y sobre todo más barata que otras.

Cuando se inicia el tratamiento inyectable combinado, hay que revisar el tratamiento concomitante con fármacos no insulínicos. El documento establece que “Metformina debe mantenerse, mientras que las sulfonilureas y los iDPP-4 son habitualmente suspendidos”. Existen, sin embargo, estudios que han demostrado que mantener los iDPP4 aporta un claro beneficio para el paciente insulinizado, claramente con insulina basal, pero también cuando se incorpora insulina prandial. En los pacientes con una situación subóptima de control de la glucemia, especialmente aquellos que requieren grandes dosis de insulina, el uso complementario de una glitazona o un iSGLT2 puede ayudar a mejorar el control y reducir la cantidad de insulina necesaria, aunque deben considerarse los potenciales efectos secundarios que puede acarrear su uso. En nuestra práctica clínica habitual, se está incorporando el uso de iSGLT2 en estas situaciones, pero no se suele mantener la glitazona cuando se inicia el uso de insulina (aumento de peso, edemas, favorece IC en pacientes predispuestos,...).

Dres Javier Escalada (1) y Martín López de la Torre (2) en nombre del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la SEEN

(1) Director Departamento de Endocrinología y Nutrición. Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra

(2) Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada



Tablas y figuras

El texto está basado en el consenso ADA/EASD de 2018 y la actualización del 2019, recomendando un abordaje centrado en el paciente, y para ello se apoya en 3 Tablas (Tablas 9.1 a 9.3) y 2 Figuras (Figura 9.1 7 9.2).

Bibliografía.

- (1) ADA, Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes{\textemdash}2020. Diabetes Care [Internet]. 2020;43(Supplement 1):S1--S2. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S1
- (2) ADA. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes{\textemdash}2019. Diabetes Care [Internet]. 2019;42(Supplement 1):S90--S102. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90
- (3) ADA. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes{\textemdash}2020. Diabetes Care [Internet]. 2020;43(Supplement 1):S98--S110. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98
- (4) Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. Diabetes Care. 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. 2019

Dres Javier Escalada (1) y Martín López de la Torre (2) en nombre del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la SEEN

(1) *Director Departamento de Endocrinología y Nutrición. Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra*

(2) *Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*