

PREGUNTA 12

¿A partir de qué cifra de hemoglobina glucosilada se debe iniciar el tratamiento farmacológico?

Sara Artola Menéndez

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) constituye el parámetro que mejor refleja la glucemia media de los tres meses previos, y es un potente predictor de la aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus (DM). Para decidir a partir de qué cifra de HbA_{1c} se debe tratar farmacológicamente la hiperglucemia, es necesario establecer primero el objetivo de control individualizado.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se admite que el mal control glucémico está asociado a un incremento de las complicaciones macrovasculares; sin embargo, las evidencias que apoyan el potencial beneficio de la optimización del control de la HbA_{1c} sobre la reducción del riesgo cardiovascular proceden de estudios epidemiológicos y metaanálisis. Los aumentos de la HbA_{1c} se correlacionan con las complicaciones de origen tanto microvascular como macrovascular^{1,2}. No obstante, en los ensayos clínicos, las intervenciones para reducir la HbA_{1c} solo han disminuido las complicaciones microvasculares^{1,3,4}.

Reducir la HbA_{1c} puede prevenir la patología macrovascular si se comienza pronto (UKPDS)¹, pero los efectos pueden tardar mucho tiempo en objetivarse (UKPDS)⁵. Si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes muy evolucionados, con complicaciones avanzadas o con patologías graves asociadas, no solo no se obtiene una mayor prevención cardiovascular (VADT)⁶, sino que, además, la mortalidad puede incluso aumentar (ACCORD)^{4,7}.

Parece que en el seguimiento a largo plazo realizado en estudios, como el UKPDS, emergería «el efecto de legado» de la memoria vascular y metabólica, por lo que eventualmente los pacientes reducirían el riesgo de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Por otra parte, el aumento de la mortalidad registrado en el estudio ACCORD supuso una gran cantidad de interrogantes⁸. Las características demográficas de los pacientes incluidos (los de mayor

edad) explicaron algunos de esos interrogantes, por lo cual se debe ser cuidadoso en la selección de los pacientes y en los análisis de los estudios.

En el metaanálisis de Ray et al.⁹ se identificó un efecto protector del estricto control glucémico en enfermedad cardiovascular (15 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,77-0,93) e infarto de miocardio no fatal (17 %; IC del 95 %: 0,75-0,93), sin beneficio en el ictus ni en la mortalidad total. En otro metaanálisis (CONTROL)¹⁰, el control intensivo de la glucemia redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9 % (*hazard ratio* [HR]: 0,91; IC del 95 %: 0,84-0,99), fundamentalmente gracias a la reducción del 15 % en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,76-0,94). No se objetivó disminución ni de la mortalidad total ni de la cardiovascular. El grupo de tratamiento intensivo presentó un mayor porcentaje de episodios de hipoglucemia (HR: 2,48; IC del 95 %: 1,91-3,21).

Una revisión sistemática de Kelly et al.¹¹ confirma que el control intensivo de la glucemia disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (10 %; IC del 95 %: 0,83-0,98), fundamentalmente gracias a la reducción de un 16 % de la aparición de infarto de miocardio, aunque no disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular ni de mortalidad total, pero duplica el riesgo de hipoglucemias graves.

Podría decirse que el control estricto es sugestivo (pero no concluyente) del beneficio de riesgo macrovascular, y con mayor riesgo de hipoglucemias. Sin embargo, la mayoría de los estudios analizados han evaluado básicamente combinaciones de tratamientos más que fármacos específicos y tratamientos más intensivos frente a menos intensivos para obtener una diferencia más que tratar según el efecto en sí mismo en la glucemia.

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?

En el año 2010 se publicó el documento de consenso sobre el manejo de la hiperglucemia en la DM

tipo 2¹², promovido por la Sociedad Española de Diabetes y avalado por nueve sociedades científicas españolas, que establecía dos objetivos de control glucémico distintos basados en la individualización de las características del paciente.

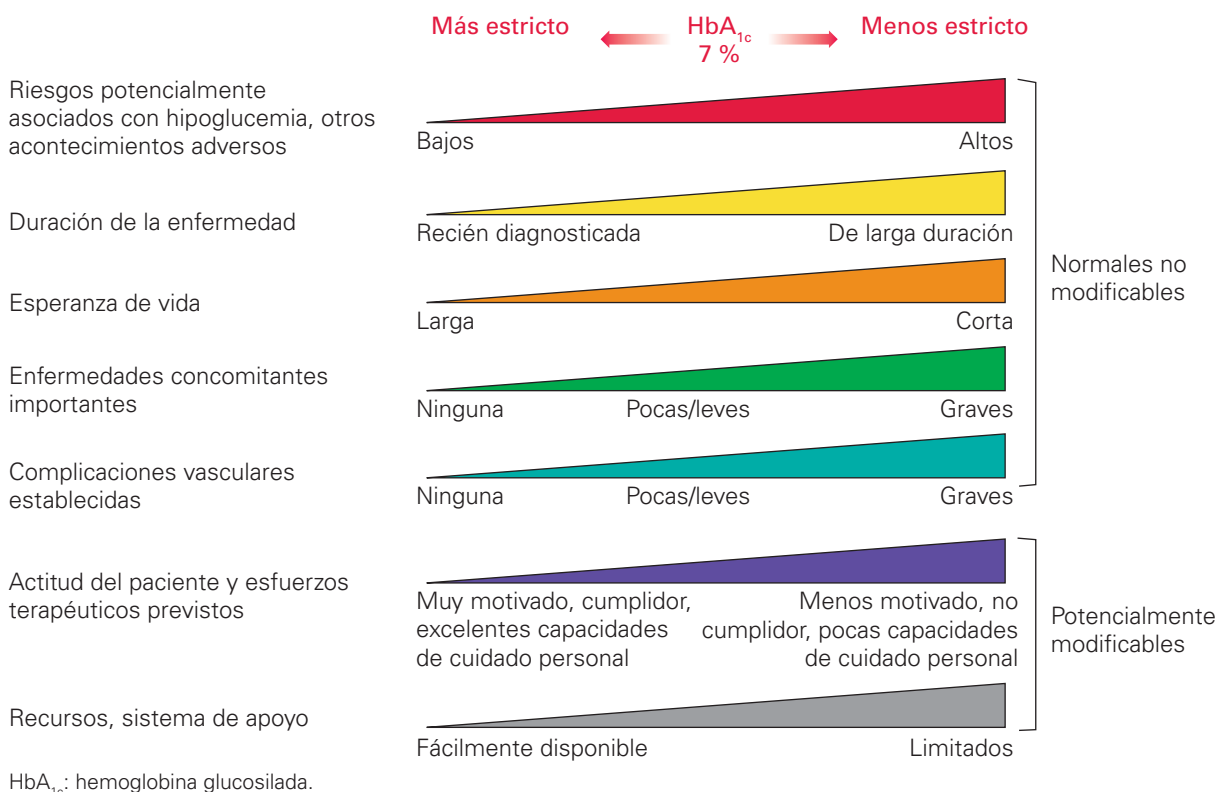
En 2012, posteriormente actualizado en 2015, se publicó el posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)^{13,14}, que recogía las propuestas de Ismail-Beigi et al.¹⁵ en relación con la recomendación de individualizar los objetivos en función de otros factores. Para este grupo, los objetivos glucémicos no solo deben centrarse en la edad, el tiempo de evolución de la DM, la presencia o no de complicaciones y la frecuencia de hipoglucemias, sino que también deben considerar los deseos y capacidad de cada paciente en función de su estado cognitivo, apoyo socio familiar y esperanza de vida (figura 1).

La guía de la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology (AACE/ACE) de 2015¹⁶ establece que, en adultos con inicio reciente de DM tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, el control glucémico debe ir dirigido a un nivel de normalidad (o casi normalidad), con el fin de prevenir el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, siempre que pueda lograrse sin hipoglucemia sustancial u otras consecuencias adversas inaceptables (grado

de recomendación A; nivel de evidencia 1). Se debe considerar un control glucémico menos estricto (HbA_{1c} del 7-8 %) en pacientes con historia de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, enfermedad renal avanzada o complicaciones macrovasculares, amplias condiciones comórbidas o DM de larga evolución en que la meta de HbA_{1c} ha sido difícil de alcanzar a pesar de intensos esfuerzos, siempre y cuando el paciente permanezca libre de síntomas cardinales asociados (grado de recomendación A; nivel de evidencia 1).

Tras una revisión de la evidencia, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2015¹⁷ confirmó que el incremento de los niveles de HbA_{1c} aumenta el riesgo de mortalidad y el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares, con umbrales críticos de HbA_{1c} que van desde el 6 hasta el 7 %. En cuanto a los valores objetivo óptimos para la HbA_{1c}, convino que un valor de gama media de HbA_{1c} del 6,5 % sería alcanzable para la mayoría de los adultos con DM tipo 2 que estuviesen en tratamiento con modificaciones de estilo de vida o con un antidiabético oral. Sin embargo, acordó que las personas que alcanzan este nivel de HbA_{1c} mediante la dieta y el ejercicio por sí solo, sin riesgo de hipoglucemia, deben ser alentadas a alcanzar, con seguridad, el nivel más bajo posible. La guía establece que el tratamiento farmacológico debe intensificarse si los niveles de HbA_{1c} se elevan al 7,5 % y, considerando el riesgo de hipoglucemia, se debe establecer

Figura 1 Objetivos de manejo de la hiperglucemia. Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (2015)¹⁴



un objetivo realista del 7 % para lograr el control glucémico. Es prioritario involucrar a los sujetos con DM tipo 2 en las decisiones sobre su objetivo de HbA_{1c}, animando a los pacientes a alcanzar y mantener dicho objetivo a menos que ocurra algún efecto adverso (incluyendo hipoglucemia) o que los esfuerzos para lograr el objetivo deterioren su calidad de vida.

En resumen, se debe considerar un nivel de HbA_{1c} objetivo del 6,5 % para la mayoría de los adultos con DM tipo 2 que se manejan bien por el estilo de vida o con estilo de vida en combinación con un único medicamento que no está asociado con la hipoglucemia. Si los niveles de HbA_{1c} se elevan al 7,5 % o más, se debe intensificar el tratamiento farmacológico, ajustar un nivel de HbA_{1c} objetivo del 7,0 % y reforzar los consejos sobre la dieta, el estilo de vida y la adherencia al tratamiento farmacológico.

Los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la ADA de 2015¹⁸ proponen un grado de control de la HbA_{1c} < 7 % para la mayoría de los adultos (grado de recomendación B). Se plantearán metas más estrictas

(tales como HbA_{1c} < 6,5 %) para pacientes seleccionados (aquellos con corta duración de la DM, tratados con estilo de vida o metformina en monoterapia, con larga esperanza de vida, o sin enfermedad cardiovascular significativa), siempre que esto pueda lograrse sin un aumento significativo de las hipoglucemias u otros efectos adversos del tratamiento (grado de recomendación C). Por otra parte, se plantearán objetivos menos estrictos (como HbA_{1c} < 8 %) para los pacientes con una historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas o una importante comorbilidad, o pacientes con una larga evolución de la enfermedad en los que el objetivo general sea difícil de alcanzar a pesar de la educación diabetológica para el autocuidado y de una apropiada monitorización de la glucosa, así como de dosis eficaces de múltiples agentes hipoglucemiantes, incluyendo insulina (grado de recomendación C).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Un control intensivo de la HbA _{1c} < 6,5 % frente a uno convencional del 7-8 % redujo el infarto agudo de miocardio no fatal un 14 %. No hubo disminución en mortalidad total ni cardiovascular, ni insuficiencia renal terminal
1++	Un control intensivo de la HbA _{1c} < 6,5 % frente a uno convencional del 7-8 % aumentó el riesgo de hipoglucemia grave en más del doble; <i>hazard ratio</i> : 2,05 (intervalo de confianza del 95 %: 1,39-3,02)
Grado de recomendación	Recomendación
C	En general, se recomiendan unas cifras objetivo de HbA _{1c} < 7 %. No obstante, el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la DM, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias del paciente
D	En pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos mayores de 75 años e individuos con comorbilidad o historia previa de hipoglucemias o con DM de larga evolución, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos de HbA _{1c} (7-8 %)
D	Puede plantearse un objetivo de HbA _{1c} ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la DM en tratamiento no farmacológico o con monoterapia que no está asociada con hipoglucemia

DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509-17.
3. The ADVANCE Collaborative Group. 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.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376(9739):419-30.
5. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
8. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 2010;123(4):374. e9-18.
9. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-72.
10. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
11. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
12. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S. Documento de consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
15. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
16. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. AACE/ACE diabetes guidelines. *Endocr Pract* 2015;21(Suppl 1):1-87.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults draft for consultation. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. Último acceso: febrero de 2015.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.