

PREGUNTA 52

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes mayores de 75 años?

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. Centro de Salud Torrero-La Paz. Zaragoza

La efectividad del tratamiento hipoglucemiante en los pacientes mayores de 75 años se determinará según su capacidad de controlar los niveles glucémicos y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y también según su capacidad de evitar el riesgo de hipoglucemias, caídas, mareos o el deterioro cognitivo.

El volumen de la evidencia de la literatura médica en este campo es muy escaso. Hasta hace poco tiempo era infrecuente incluir a ancianos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA)¹ y era ocasional incluir a mayores de 75 años²: la edad en el 65,7 %, la comorbilidad en el 76,8 %, la polifarmacia en el 29,5 % y el deterioro cognitivo en el 18,4 % figuraban como criterios de exclusión en una revisión de 440 ECA en diabetes mellitus (DM). No disponemos de una revisión de la Cochrane que ayude a resolver la cuestión. **¿Nos pueden ayudar las guías de práctica clínica (GPC)?**

El algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM tipo 2 de la RedGDPS³ recomienda siempre dieta y ejercicio y, posteriormente, **metformina** (MET) como tratamiento de primera línea en mayores de 75 años o pacientes frágiles. Dado que la edad avanzada se asocia a un riesgo elevado de hipoglucemia, aconseja un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) en el segundo escalón. Recomienda vigilar la función renal (filtrado glomerular estimado). **La guía europea del paciente diabético anciano y el consenso sobre el tratamiento de la DM tipo 2 en el paciente anciano en España** proponen unos algoritmos terapéuticos similares al de la RedGDPS^{4,5}. En general, las GPC específicas para ancianos están destinadas a mayores de 65 años.

La Canadian Diabetes Association⁶ recomienda agentes inductores de la secreción de insulina en sujetos delgados y fármacos que mejoren la resistencia insulínica en pacientes obesos. Resalta la ausencia de ECA con MET en ancianos. Las **sulfonilureas** (SU) deben usarse con precaución por el

riesgo de hipoglucemias graves, que aumenta exponencialmente con la edad. La gliclazida y la glimepirida son de elección frente a la glibenclamida. Las **glinidas** producen menos hipoglucemias que las SU. Los **iDDP-4** son igual de efectivos en jóvenes que en ancianos, causan muy pocas hipoglucemias y no producen aumento de peso. En referencia a la **insulina**, aconseja valorar la capacidad del anciano para utilizarla. Puede emplearse asociada a antidiabéticos orales, y recomienda el uso de análogos de acción lenta porque producen menos hipoglucemias.

UpToDate («Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Older Patient»)⁷ resalta las medidas higienicodietéticas por su efectividad en pacientes mayores de 65 años⁸, que disminuyen la HbA_{1c} un 0,5 %. Las recomendaciones que se presentan están basadas en ensayos llevados a cabo en la población general y se apoyan en la American Geriatrics Society, la American Diabetes Association (ADA)^{9,10}, la International Diabetes Federation (IDF) y el Grupo Europeo de Diabetes en el Anciano.

Las recomendaciones de la ADA de 2015¹¹ hacen una revisión general de los tratamientos farmacológicos y abogan por ser cuidadosos en el uso de fármacos y en la monitorización de estos.

La guía de la IDF («Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes - 2013»)¹² considera la MET como tratamiento de primera línea. Las SU pueden utilizarse si no se tolera la MET o si está contraindicada. Se debe evitar la glibenclamida. También se puede considerar un iDPP-4 si se puede financiar. Las glinidas se usarán en la hiperglucemia posprandial y frente a los **hábitos erráticos** de comidas.

Para la segunda línea de tratamiento recomienda asociar una SU a la MET. La alternativa sería un iDPP-4. Si los agentes orales están contraindicados o no se toleran de forma adecuada, la insulina de larga duración es una opción.

La tercera línea incluiría la triple terapia oral, el uso de insulina basal o premezclas. El uso de análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 puede ser problemático por sus efectos gastrointestinales, y la pérdida de peso puede ser peligrosa en ancianos frágiles con bajo peso.

Las GPC recomiendan el empleo de **MET** como fármaco de primera línea. La evidencia en ancianos diabéticos es escasa. El estudio REACH¹³ mostró un beneficio sobre la mortalidad a los dos años de los pacientes con aterotrombosis tratados con MET. La fragilidad atenúa el beneficio de la MET¹⁴. Paradójicamente, la mayor evidencia de los efectos beneficiosos de la MET en ancianos la encontramos en los estudios comparativos llevados a cabo por los nuevos fármacos, sobre todo los iDPP-4¹⁵.

Las **SU** de segunda y tercera generación se constituyen como una opción terapéutica frente a la MET. Una revisión de la Cochrane compara ambos fármacos¹⁶, pero la edad de los pacientes incluidos en la revisión estaba entre 55 y 60 años.

Una revisión de la Organización Mundial de la Salud (medicamentos esenciales) sobre las SU en adultos¹⁷ recomienda no usar glibenclamida en mayores de 60 años. Sugiere la gliclazida.

Los **iDPP-4** son bien tolerados en ancianos. Pueden administrarse si hay enfermedad renal y bajo riesgo de hipoglucemia. Disminuyen la HbA_{1c} un 0,5-0,8 %. Recientes estudios han mostrado seguridad cardiovascular, pero no superioridad^{18,19}. El estudio SAVOR incluyó a 1169 mayores de 75 años en el grupo de la saxagliptina. En este grupo hubo

más ingresos por insuficiencia cardíaca (*hazard ratio*: 1,27 [1,07-1,51]). El estudio EXAMINE incluyó a 973 mayores de 65 años en el grupo de la alogliptina. Una revisión de un conjunto de 25 ECA, doble ciego, multicéntricos, con sitagliptina y en pacientes mayores de 65 años demuestra la seguridad y la eficacia del fármaco²⁰. La vildagliptina fue el primer iDPP-4 en presentar un estudio ($n = 133$) en mayores de 75 años²¹. La linagliptina también se ha valorado en este grupo de edad²².

El uso de los **agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1**¹⁵ es limitado. Pequeños estudios muestran una eficacia y tolerancia similares en los jóvenes y ancianos. Pueden provocar hipoglucemias y no se consideran apropiados en pacientes frágiles²³⁻²⁵.

Respecto a las **insulinas**, se preconiza el uso de análogos de acción lenta: insulina glargina y detemir. Recientes estudios con insulina degludec muestran menos episodios de hipoglucemia²⁶⁻²⁸.

A modo de resumen, podemos decir que **las GPC** de mayor relevancia resaltan la falta de estudios clínicos realizados en ancianos de la población general y **proponen la MET como fármaco de elección**. En los diabéticos mayores de 75 años los ECA son anecdóticos y las poblaciones estudiadas no son semejantes a la población general que atendemos en la consulta.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
2-	La MET disminuye la mortalidad a dos años en población aterotrombótica
1-	La SU de larga duración (glibenclamida y primera generación de SU) suponen un mayor riesgo de hipoglucemias en personas ancianas con DM2
1++	Los iDPP-4 presentan suficientes ensayos clínicos aleatorizados en población anciana con DM2, con reducciones de la HbA _{1c} del 0,6 %, sin riesgo de hipoglucemias
Grado de recomendación	
C	Se recomienda comenzar el tratamiento de las personas ancianas con MET, cuando no puedan cumplir sus objetivos individuales con dieta y ejercicio
D	Como segundo escalón se sugiere añadir a la MET iDPP-4 o SU (preferentemente, la gliclazida o la glimepirida)
C	Se aconseja tener en cuenta el filtrado glomerular en los pacientes mayores de 75 años priorizando los iDPP-4 en el filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m ² , de forma que la repaglinida queda como segunda opción
D	Se sugieren objetivos de HbA _{1c} menos estrictos (7,5-8,5 %) en los pacientes con DM2 y mayores de 75 años
DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; MET: metformina; SU: sulfonilureas.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Jentoft A, Carpena-Ruiz M, Montero-Errasquín B, Sánchez-Castellano C, Sanchez-García E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(5):734-8.
2. Cox L, Kloseck M, Crilly R, McWilliam C, Diachun L. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2011;57:e263-9.
3. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/>.
4. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(6):497-502.
5. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140(3):134.e1-134.e12.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Methods. Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-S212.
7. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com>.
8. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 2002;34:252.
9. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2342-56.
10. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(11):2020-6.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: older adults. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S67-9.
12. IDF. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes.
13. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith Jr SC, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170:1892-9.
14. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014;2(2). pii: 1031.
15. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit–risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39(3):179-90.
16. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud CH, Vaag A, Sonne D, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014;2(3):E162-75.
17. Chanal H. Should elderly patients with type 2 diabetes be treated with glibenclamide (glyburide) or different sulphonylurea? Geneva: World Health Organization; 2013.
18. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, et al. EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:620-6.
19. 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 Eng J Med* 2013;369:1317-26.
20. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of Sitagliptin in Elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 2014;31:203-14.
21. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):55-64.
22. Pratley RE. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging* 2014;9:1109-14.
23. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract* 2012;66(11):1021-32.
24. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1

analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(6):423-33.

25. Hanefeld M, Berria R, Lin J, Aronson R, Darmon P, Evans M, et al. Lixisenatide treatment for older patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on oral antidiabetics: meta-analysis of five randomized controlled trials. *Adv Ther* 2014;31(8):861-72.
26. Karnieli E, Baeres F, Dzida G, Ji Q, Ligthelm R, Ross S, et al.; SOLVE Study Group. Observational study of once-daily insulin detemir in people with type 2 diabetes aged 75 years or older: a sub-analysis of data from the Study of Once daily LeVEmir (SOLVE). *Drugs Aging* 2013;30:167-75.
27. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(1):51-9.
28. Sorli Ch, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough S. elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials published. *Drugs Aging* 2013;30:1009-18.