

SEGG

Manejo del paciente
frágil con DM2

El Médico

saned.
GRUPO





Paciente frágil con DM2

Documentos
SEGG

Paciente frágil
con DM2

saned.
GRUPO

© Saned 2020

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1ª. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2ª, 2ª. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

ISBN: 978-84-17572-77-8

Depósito legal: M-40150-2019



Autores

COORDINACIÓN

María Teresa Vidán Astiz

Servicio de Geriátria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
Profesora asociada. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid
Vicesecretaria de la Sociedad Española de Geriátria y Gerontología

Irene Bretón Lesmes

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

AUTORES

Juan García Martínez

Especialista en Geriátria. Complejo Hospitalario de Navarra

Isabel Rodríguez Sánchez

Especialista en Geriátria. Complejo Hospitalario de Navarra

Yoko Olmedilla Ishishi

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

Javier Ágreda García

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

Francesc Formiga Pérez

Profesor asociado. Universidad de Barcelona.
Unidad de Geriátria. Servicio de Medicina Interna. IDIBELL.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Vicente Romero Estarlich

Especialista en Geriátria y Gerontología. Hospital de Santa Cristina (Madrid)

Gema Somoza Fernández

MIR de Geriátria . Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)



Índice

[Peculiaridades de la diabetes *mellitus* en el anciano frágil](#)



[Pautas del tratamiento de la diabetes *mellitus* en distintos contextos](#)



[Protocolos de tratamiento de la diabetes en el anciano frágil hospitalizado](#)



[Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en el anciano con diabetes](#)



[Efectos cardiovasculares los nuevos antidiabéticos](#)





Paciente frágil con DM2

Peculiaridades de la diabetes *mellitus* en el anciano frágil

Definición de anciano frágil

Introducción

La fragilidad es definida como una situación clínica reversible en la que el sujeto presenta un aumento de la vulnerabilidad a estresores de baja intensidad, haciendo que sea más propenso a eventos adversos. Esto implica que cambios clínicos puedan tener consecuencias muy diferentes en un individuo considerado como frágil (deterioro funcional, recuperación incompleta y prolongada) en comparación con otro que sea robusto (ausencia de deterioro, recuperación rápida y completa del episodio)¹.

Uno de los aspectos más importantes de la fragilidad consiste en su reversibilidad mediante una intervención adecuada. Hay que detectarla y manejarla precozmente, puesto que el retraso en el diagnóstico implica mayor dependencia

y, asociado a ello, peor calidad de vida e incremento en el gasto sanitario. La **Figura 1.1** describe la cascada de deterioro funcional en los pacientes ancianos, abarcando desde la independencia y pasando por la fragilidad hasta desembocar, en caso de no realizar intervenciones dirigidas a corregirlo, en la dependencia².

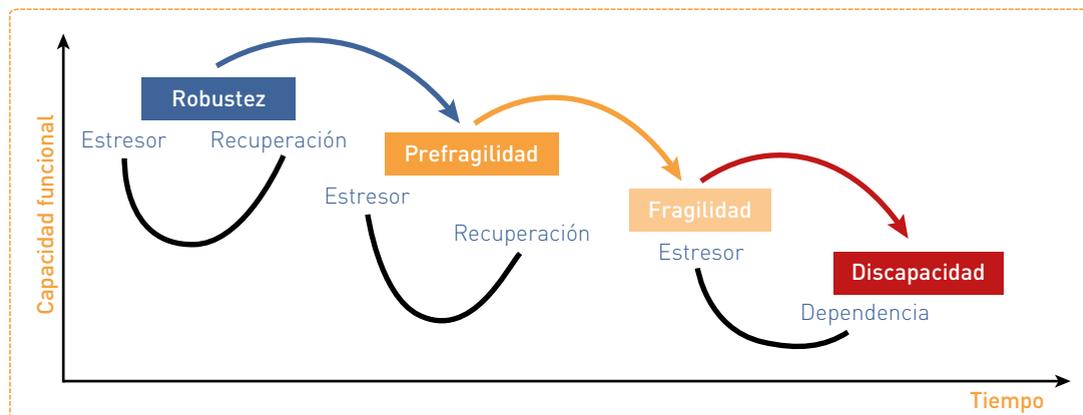
Epidemiología de fragilidad

La prevalencia de fragilidad se estima en torno al 15 % en adultos europeos mayores de 65 años en el ámbito extrahospitalario, según un metaanálisis publicado en 2018 por el ADVANTAGE Joint Action, mientras que en aquellos mayores de 85 años la prevalencia se incrementa hasta más del 25 %. Factores como la baja educación, el nivel socioeconómico o incluso la propia obesidad, estilos de vida o el sexo femenino hacen que varíe la prevalencia de fragilidad.

Correlación entre valoración geriátrica integral y fragilidad

La historia de la medicina geriátrica se basa, entre otras cosas, en aprehender y englobar toda la complejidad de los pacientes y el des-

■ **Figura 1.1:** Cascada de deterioro funcional.



Adaptada de Dent E, *et al.*².

arrollo de herramientas que puedan facilitar la labor de otros especialistas. Uno de los pilares de la geriatría es la valoración geriátrica integral (VGI), que consiste en la observación de las esferas funcionales, cognitivas, sociales y nutricionales, entre otras, para tratar de englobar la realidad clínica del paciente. Mediante una VGI sistemática y ordenada podemos detectar pacientes que presenten riesgo de fragilidad o discapacidad y/o riesgo de padecerlas y, así, ser capaces de realizar una intervención adecuada para revertirla o prevenirla.

Fragilidad y discapacidad

Hemos visto, por lo tanto, la relación entre los conceptos de fragilidad y discapacidad. Esta es una consecuencia lógica, si estamos hablando sobre la posibilidad de que pacientes frágiles puedan sufrir un deterioro o discapacidad secundariamente a un estresor. A pesar

de esto, no debemos confundir los conceptos y pensar en fragilidad y discapacidad como una línea continua por la cual, al pasar de la una a la otra, dejamos de ser frágiles. Es más, existen pacientes con una discapacidad que pueden ser frágiles, y otros que no.

Definiciones operacionales de fragilidad

La fragilidad es un término cada vez más ampliamente utilizado. Por eso, es fundamental la importancia de establecer unos criterios claros y homogéneos para que, cada vez que hablemos de fragilidad, estemos usando referencias similares y podamos comunicarnos sin dificultad.

En la actualidad se han desarrollado más de cuarenta definiciones de fragilidad, cada una con su correspondiente escala de valoración.



Aquí mencionaremos tres aproximaciones diferentes al diagnóstico de fragilidad:

- a) La fragilidad como fenotipo (Fried Phenotype, Frailty Trait Scale –FTS–).
- b) La fragilidad como acúmulo de déficits (Rockwood Clinical Frailty Scale –CFS–).
- c) Otros modelos (escala FRAIL, índice Frágil-VIG [Frail-VIG index]).

a) La fragilidad como fenotipo

La fragilidad, según el fenotipo de Linda Fried, es probablemente la escala más conocida para evaluar la fragilidad, y lo hace a través de cinco dominios: pérdida de peso involuntaria, fatiga, debilidad muscular, velocidad de la marcha y actividad (Tabla 1.1). En caso de que sean positivas 3 o más de ellas, se considerará al individuo frágil (si solo tiene dos positivas será considerado “prefrágil”).

Esta escala es útil, ya que ha sido ampliamente usada en estudios, y su validez está fuera de

toda duda. Puede utilizarse para valoración de fragilidad en consultas de geriatría.

Otra escala que se enmarca dentro de esta misma aproximación teórica a la fragilidad es la Escala del Rasgo de Fragilidad (Frailty Trait Scale –FTS–, en inglés), desarrollado en nuestro país dentro del Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable y que resuelve varios de los problemas (incluyendo la cuantificación de la fragilidad) atribuidos a la escala de Fried.

b) La fragilidad como acúmulo de déficits

Esta segunda valoración de fragilidad es una escala igualmente conocida y ampliamente validada para el diagnóstico de fragilidad. En este caso se desarrollan nueve situaciones clínicas diferentes según el estado actual del paciente, que será asignado a uno de los siguientes grupos: robusto; bien y sin enfermedad; bien y con enfermedad controlada; vulnerable aparentemente; leve dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD); moderada

■ **Tabla 1.1.** Fenotipo Fried.

1. Pérdida de peso (no intencionada)	> 4,5 kg o > 5% del peso en el último año
2. Baja energía y resistencia (escala de depresión CES-D)	Respuesta afirmativa a cualquiera de las dos preguntas de dicha escala
3. Bajo nivel de actividad física (consumo de kcal/sem)	Hombres ≤ 383 kcal/sem Mujeres ≤ 270 kcal/sem
4. Velocidad de la marcha (4,6 m o 15 pasos)	Hombres: ≤ 173 cm ≥ 7 s; > 173 cm ≥ 6 s Mujeres: ≤ 159 cm ≥ 7 s; > 159 cm ≥ 6 s
5. Fuerza prensora	Disminución del 20 % de acuerdo con género e IMC

CES-D: Centro de Estudios Epidemiológicos; IMC: índice de masa corporal
Adaptada de Fried et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56:M146-M156. [PubMed: 11253156]³



dependencia para AIVD y actividades básicas de la vida diaria (ABVD); fuerte dependencia para AIVD y ABVD; dependencia completa para ABVD; y enfermedad terminal.

Esta clasificación en nueve grupos es muy visual y tiene mucha utilidad tanto en atención primaria como en consultas de geriatría (<https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/clinical-frailty-scale.html>).

c) Otros modelos

Otras formas de valoración de fragilidad son tanto la escala FRAIL como el índice Frágil-VIG (Frail-VIG index).

La escala FRAIL consiste en cinco preguntas sencillas con respuesta sí/no (Tabla 1.2). Esto hace que sea muy útil en urgencias o cuando necesitemos realizar una valoración rápida de fragilidad.

■ **Tabla 1.2.** Cuestionario FRAIL.

¿Está usted cansado?	Sí	No
¿Es incapaz de subir un piso de escaleras?	Sí	No
¿Es incapaz de caminar una manzana?	Sí	No
¿Tiene más de cinco enfermedades?	Sí	No
¿Ha perdido más del 5 % de su peso en los últimos 6 meses?	Sí	No

Respuestas afirmativas: **1-2: prefrágil; ≥ 3: frágil**
Adaptada de Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. J Nutr Health Aging. 2012;16:601-8⁴

Por otro lado, el índice Frágil-VIG consiste en aplicar la valoración geriátrica integral y la realización de una historia clínica para evaluar la fragilidad de los pacientes. Es una escala útil en la hospitalización, si bien no lo es tanto en atención primaria o consultas de especialista, dado que requiere más tiempo para completarla.

Fragilidad y diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2)

La fragilidad es un factor predictivo de discapacidad, dependencia y mortalidad en los ancianos. La diabetes es en sí misma un factor de riesgo para desarrollar fragilidad^{5,6} (García Esquinas y cols., 2015; Castro y cols., 2016), en relación a peores estilos de vida y mal control glucémico y metabólico. Es de destacar que el desarrollo de deterioro funcional asociado a la diabetes se produce en poco tiempo (menos de tres años), según se demostró en el metaanálisis de Wong et al. (2013)⁷, predisponiendo a enfermedades como la sarcopenia o la disfunción cognitiva, además de asociar complicaciones micro- y macrovasculares (retinopatía, polineuropatía, disautonomía, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular). En 2018 se publicó un documento de consenso de manejo de la diabetes en pacientes ancianos y los objetivos terapéuticos en función de su situación funcional, cognitiva, social, comorbilidades y esperanza de vida⁸. Según esta valoración individualizada, podremos observar tres cuadros clínicos diferentes, que se explicarán más adelante.



Aspectos generales del tratamiento de la diabetes *mellitus* en el anciano. Tratamiento adaptado a la fragilidad

La diabetes *mellitus* es una enfermedad paradigma de cronicidad en el anciano, que acompaña al paciente a lo largo de su vejez, pudiendo ser, en un porcentaje no desdeñable, el principal factor determinante de calidad de vida en este grupo etario.

En este capítulo nos centraremos principalmente en el manejo no farmacológico (el tratamiento farmacológico será analizado más adelante).

¿Son los objetivos terapéuticos iguales para todos los pacientes?

Las estrategias terapéuticas normalmente se basan en estudios realizados en población joven y centrados en una única enfermedad, no pudiéndose extrapolar dichos resultados a la población anciana principalmente por tres causas:

- Situación funcional, principal marcador terapéutico y pronóstico en el anciano.
- Cambios en la fisiopatología de la enfermedad respecto a los adultos jóvenes.
- Necesidad de un planteamiento de cuidados integral e interdisciplinar.

Por todo ello, a la hora de valorar qué aspectos van a ser fundamentales en el abordaje clínico

de la diabetes en el anciano habrá que hacer una adecuada y exhaustiva VGI y plantearse siempre el beneficio del control metabólico en términos de función. Otro aspecto importante a tener en cuenta es el llamado *lag time for benefit*, es decir, el tiempo necesario para que se produzca el daño debido a la enfermedad, o bien el tiempo necesario para lograr beneficio. Además, habrá que marcar unos objetivos que impliquen tanto al equipo médico como al propio paciente y a su entorno, haciéndoles partícipes de la toma de decisiones y de su autocuidado, siempre que sea posible.

Los ancianos son personas dinámicas cuya funcionalidad va a variar a lo largo de la vejez, teniendo por tanto que modificar la actitud a seguir. Clásicamente, los objetivos terapéuticos se manejaban exclusivamente en términos de glicohemoglobina. No es hasta el año 2012 que las guías de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publican, por primera vez, los objetivos terapéuticos en población anciana, clasificándose en tres categorías según su funcionalidad (**Tabla 1.3**):

- **Funcionalmente independientes:** los objetivos terapéuticos establecidos son similares a los de la población joven, persiguiendo la prevención de complicaciones derivadas de la DM que puedan hacer perder esa funcionalidad.
- **Funcionalmente dependientes,** donde los

■ **Tabla 1.3.** Objetivo terapéutico según situación funcional.

Situación funcional	Objetivo terapéutico
Funcionalmente independiente o robusto	7-7,5%
Frágil	7-8%
Discapacidad moderada-elevada o demencia	< 8,5%
Final de vida	Control de síntomas

Adaptada de la guía de la IDF-2012⁹

objetivos terapéuticos son más flexibles, subdividiéndose, a su vez, en dos subgrupos (frágiles y ancianos con demencia)⁹.

- Ancianos que se encuentran **al final de la vida**, primando el alivio sintomático de posibles complicaciones (hipo- o hiperglucemias, principalmente).

Por tanto, el objetivo del tratamiento es muy heterogéneo. La elección entre dichas alternativas considera no solo la expectativa de vida, la funcionalidad y el marco temporal del que disponemos, sino también el estatus socioeconómico y la situación cognitiva del paciente, entre otras (**Figuras 1.2 y 1.3**)¹⁰.

Tratamiento no farmacológico

El primer escalón en el tratamiento del anciano con diabetes es el tratamiento no farmacológico, que se va a basar en tres pilares: ejercicio, nutrición y educación sanitaria.

Ejercicio

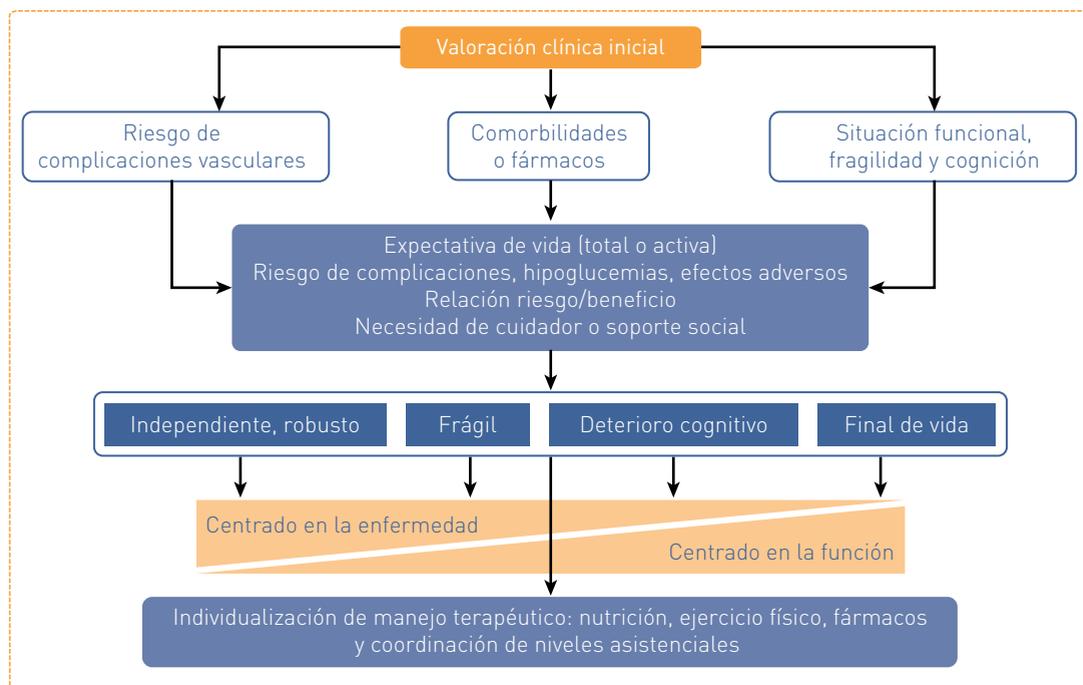
El ejercicio es esencial para preservar la masa muscular, mejorar la fuerza y el equilibrio, mejorar el control glucémico y el resto de factores de riesgo cardiovascular, mejorar

■ **Figura 1.2:** Factores de decisión en el paciente anciano con diabetes.



Adaptada de Sinclair A et al.¹⁰

Figura 1.3: Algoritmo de la toma de decisiones en el manejo del anciano con diabetes basado en una valoración integral y un tratamiento individualizado.



Adaptado de Sinclair A, *et al.*¹⁰

la movilidad y prevenir caídas, pudiendo ser de gran importancia en aquellos pacientes con diabetes de larga duración que además tengan una disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores. Antes de iniciar cualquier tipo de programa de ejercicio es necesario hacer una valoración del paciente para prescribir ejercicio de manera individualizada.

El entrenamiento de resistencia (aeróbico) ha sido tradicionalmente considerado como el ejercicio más adecuado para mejorar el control

metabólico. Sin embargo, también hay amplia evidencia de los efectos positivos de un programa de ejercicio de fuerza. Si además se combinan estos dos tipos de ejercicio, el beneficio obtenido es mayor, mejorando también la función neuromuscular, cardiorrespiratoria y la situación funcional. Por tanto, la combinación de ejercicio aeróbico (resistencia) y de fuerza parece ser la intervención física más efectiva.

En un metaanálisis realizado por Umpierre *et al.* (JAMA. 2011)¹¹, se establece una duración semanal de un programa de ejercicio combi-



nado de 150 minutos distribuidos en 2-3 días no consecutivos, realizándose el entrenamiento de resistencia dos veces por semana (ejercitando todos los grupos musculares), y tres veces por semana el de fuerza (30 minutos).

En pacientes ancianos frágiles con diabetes y deterioro funcional grave, los programas de ejercicio multicomponentes en los que se trabaja resistencia, fuerza, equilibrio y reeducación de la marcha (por ejemplo, Vivifrail, desarrollado en Navarra por Mikel Izquierdo y colaboradores) deberían implementarse para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en estas personas, además de prevenir caídas, institucionalización y discapacidad.

Nutrición

Un desafío a lograr en los diabéticos mayores de 75 años es evitar la malnutrición, asegurando una administración diaria de entre 1-1,2 g/kg de proteínas (1,2-1,5 g/kg si coexiste enfermedad renal aguda o crónica). Las dietas restrictivas no han demostrado beneficio alguno en este grupo etario, ya que aumentan el riesgo de hipoglucemia y malnutrición. Esto adquiere gran relevancia debido a la alta prevalencia de obesidad sarcopénica en ancianos, caracterizándose por un elevado índice de masa corporal, pero una pobre masa muscular. Esta condición puede verse empeorada en aquellos sujetos con un escaso aporte proteico en la dieta, aumentando el riesgo de deterioro funcional y todas las consecuencias asociadas a este proceso.

Educación sanitaria

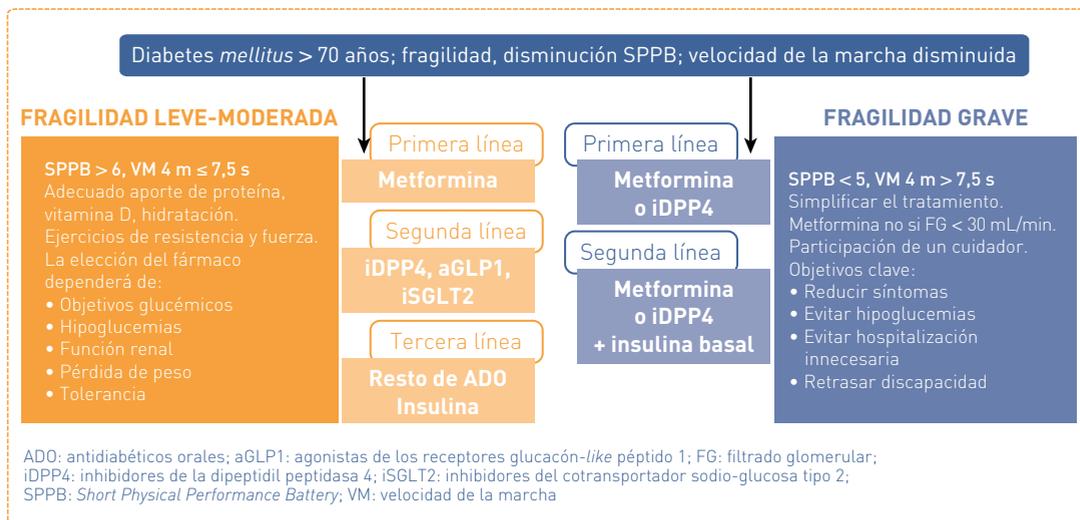
Hay que destacar también la importancia de los programas de educación sanitaria en diabetes como herramienta del tratamiento no farmacológico del anciano con diabetes. Estos programas deben estar diseñados específicamente para la persona mayor, teniendo que estar adaptados a las posibles limitaciones que puedan tener (visuales, auditivas...).

Tratamiento multicomponente

El tratamiento multicomponente basado en la triple combinación de ejercicio físico, nutrición y educación sanitaria es la piedra angular del tratamiento no farmacológico de la diabetes *mellitus* de tipo 2 en pacientes ancianos.

En el único estudio realizado en diabéticos frágiles o prefrágiles mayores, el estudio MID-Frail¹², se demostró que un programa de fuerza (individualizado según las características funcionales del paciente) consistente en dos sesiones de 45 minutos a la semana durante 16 semanas mejora el rendimiento físico medido por la batería corta de rendimiento físico (SPPB, de *Short Physical Performance Battery*), siendo una medida coste-eficaz. Además, se realizaron dos sesiones semanales durante 3-4 semanas de nutrición y educación sanitaria, centradas en cambios en el estilo de vida, consejos para mantener un adecuado estado nutricional y evitando hipoglucemias.

Figura 1.4: Estrategia terapéutica en pacientes ancianos frágiles con diabetes *mellitus* de tipo 2.



Adaptado de Sinclair AJ, *et al.*¹⁰

Conclusiones

La fragilidad en el paciente anciano es un estado clínico prevalente infradiagnosticado con importantes consecuencias clínicas. Su diagnóstico y abordaje precoz hace que los pacientes puedan beneficiarse de intervenciones y obtener una ganancia funcional, mejorando su calidad de vida.

A la hora de establecer los objetivos terapéuticos en el anciano con diabetes, es de suma importancia establecerlos de una manera individualizada, acorde a su situación funcional y cognitiva, siendo para ello necesario una VGI que permita establecer el adecuado abordaje terapéutico (multicomponente e integral), optimizando la calidad de vida de la persona mayor y manteniendo su independencia tanto como sea posible (Figura 1.4).

Bibliografía

- Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2017;33:293-303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.002>
- Dent E, Morley JE, Woodhouse L, Fried LP, Woo J, Aprahamian I, *et al.* Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification And Management. 2019;23:771-87.
- Fried *et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56:M146-M156. [PubMed: 11253156]
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:601-
- García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:748-54.
- Castro-Rodríguez M, Carnicero JA, García-García FJ, Walter S, Morley JE, Rodríguez-Artalejo F, *et al.* Frailty as a Major Factor in the Increased Risk of Death and Di-



- sability in Older People With Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(10):949-55.
7. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, Peeters A. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:106-14.
 8. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53:89-99.
 9. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 Diabetes. Global Guideline. 2012 Accesible en: <https://idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html>
 10. Sinclair A, Dunning T, Rodríguez-Mañas L. Diabetes in older people: New insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:275-85.
 11. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1790-9.
 12. Rodríguez-Mañas L, Laosa O, Vellas B, Paolisso G, Topinkova E, Oliva-Moreno J, et al. Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:721-33.
 13. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging.* 2018;7:10-20.

Pautas del tratamiento de la diabetes *mellitus* en distintos contextos

Introducción

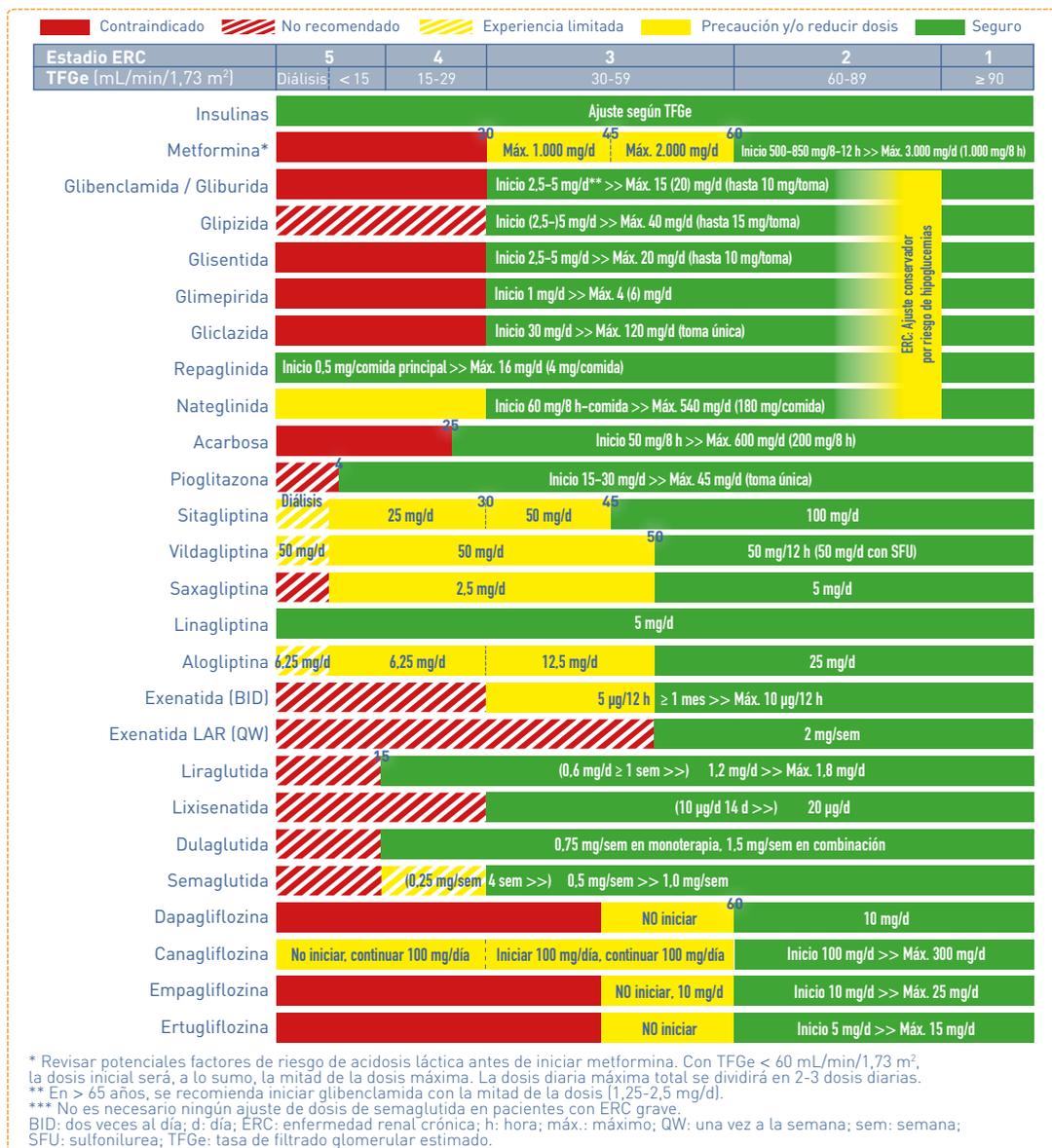
La población anciana es clínicamente heterogénea y carece de grandes estudios especifi-

camente diseñados que evalúen las opciones de tratamiento de la diabetes *mellitus* (DM). Las directrices de las principales guías de diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) son aplicables en términos generales a los pacientes mayores, aunque con ciertas limitaciones y matices, especialmente en ancianos vulnerables. Con frecuencia, los sujetos de edad avanzada con DM presentan pluripatología concomitante y están sometidos a un régimen de polifarmacia, lo que hace más complejo el abordaje metabólico. Por ello, es imprescindible realizar una valoración integral individualizada del anciano con DM en la selección del tratamiento antihiperglucemiante y en la definición de los objetivos de control glucémico. En este sentido, es clave evitar la hipoglucemia¹, los síntomas de la hiperglucemia y cualquier otro efecto indeseable de los fármacos. Conviene recordar que la hemoglobina A1c (HbA1c) no es un predictor fiable del riesgo de hipoglucemia. Este capítulo recoge el manejo de algunos de los escenarios clínicos más frecuentes en el anciano con DM.

Enfermedad renal

La enfermedad renal crónica (ERC) es la complicación de la DM que menos ha descendido en las últimas décadas, sobre todo en los pacientes mayores de 65 años. Se trata, por tanto, de una comorbilidad prevalente en los mayores con DM que condiciona las opciones terapéuticas. La mayoría de los agentes antihiperglucemiantes se eliminan por vía renal,

Figura 2.1: Agentes antihiper glucemiantes comercializados para el tratamiento de la DM2 según la función renal.



Actualizada a 8 de noviembre de 2019 según las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>)



por lo que el declive de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) disminuye su ritmo de aclaramiento, favoreciendo su acumulación y los efectos secundarios (con mayor predisposición a la hipoglucemia, potencialmente grave). **En los pacientes ancianos con ERC, muchos antihiper glucemiantes están contraindicados, deben administrarse con precaución (reducir la dosis) o se carece de estudios que avalen su uso (Figura 2.1).**

Biguanidas (BIG: metformina)

Su uso como base del tratamiento de la DM2 en el anciano¹ está avalado por una amplia experiencia clínica. Aunque no aumenta el riesgo de hipoglucemia, presenta contraindicaciones que limitan su uso: insuficiencia cardíaca (IC) inestable, respiratoria, hepática; procesos que puedan comprometer la función renal o favorecer la acidosis láctica (deshidratación, cirugía, infarto, etc.); y el uso de contrastes intravenosos. Además, puede asociar intolerancia gastrointestinal y malabsorción de vitamina B₁₂. Debe monitorizarse periódicamente la función renal con eventual ajuste de la dosis (**Figura 2.1**). En ancianos se aconseja una titulación progresiva desde 425 mg/día hasta 1.700 mg/día².

Sulfonilureas (SFU: glibenclamida, glipizida, glisentida, glimepirida y gliclazida)

Si bien tienen una efectividad similar a la metformina, asocian aumento ponderal y

riesgo de hipoglucemias (son secretagogos). Dado que el riesgo de hipoglucemia grave aumenta con la edad y la ERC, deben usarse con precaución, especialmente la glibenclamida, siendo preferible la glimepirida o, sobre todo, la gliclazida, que es la que menos ganancia de peso e hipoglucemias produce. Presentan múltiples interacciones medicamentosas.

Meglitinidas (GLI: repaglinida y nateglinida)

Son secretagogos de vida media corta, que actúan sobre la hiperglucemia posprandial tras su administración unos 15 minutos antes de las comidas. Presentan menor riesgo de hipoglucemias que algunas SFU y una ganancia de peso similar. En caso de no realizarse alguna comida, se debe omitir la dosis correspondiente, lo cual permite cierta flexibilidad ante patrones erráticos de comidas. La repaglinida, por su eliminación esencialmente biliar, puede emplearse en ERC moderada o avanzada. Está contraindicada su asociación con gemfibrozilo y otros moduladores del citocromo P450.

Inhibidores de la α -glucosidasa (α GD: acarbosa)

Ententecen la digestión de polisacáridos, con un menor ascenso de la glucemia posprandial. Aunque no inducen hipoglucemia, su empleo está limitado por su menor efi-



caxia y los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

Tiazolidinedionas (TZD: pioglitazona)

Permiten un control glucémico más duradero que la metformina y las SFU, sin inducir hipoglucemias. La pioglitazona mejora el perfil lipídico y mejora histológicamente la esteatohepatitis no alcohólica. Sin embargo, sus efectos secundarios limitan su uso en ancianos: ganancia de peso, retención hidrosalina y riesgo de IC, de fracturas y de acelerar el deterioro cognitivo.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina)

Son bien tolerados, eficaces y seguros a corto y largo plazo en población geriátrica en cualquier estadio de ERC. Todos requieren ajuste de dosis, salvo linagliptina, que se elimina por vía biliar. Representan una opción terapéutica atractiva en el anciano, puesto que no inducen hipoglucemia. Su efecto sobre el peso es neutro, y presentan pocas interacciones farmacológicas (especialmente vildagliptina).

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (arGLP1: exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida y semaglutida)

No favorecen la hipoglucemia, pero presentan frecuentes efectos secundarios gastrointesti-

nales y requieren administración subcutánea y, por tanto, un nivel adecuado de destreza. Inducen una pérdida ponderal significativa, lo que resulta ventajoso en pacientes no vulnerables en los que esta sea un objetivo prioritario. Pueden utilizarse con precaución en ancianos, personalizando su indicación y evitando aquellos frágiles o con antecedentes de pancreatitis.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina)

No producen hipoglucemia, inducen una pérdida ponderal moderada y tienen cierto efecto hipotensor. Si bien su acción sobre el control glucémico depende de la TFGe, han demostrado retrasar la progresión de la ERC. Su efecto adverso más común es la infección genitourinaria. En ancianos debe descartarse hipotensión ortostática previa y valorar una eventual depleción de volumen secundaria a la diuresis osmótica, por lo que se recomienda una dosis máxima de 100 mg/día en el caso de canagliflozina¹. Se han comunicado casos de cetoacidosis normoglucémica.

Insulina (INS)

Es recomendable mantener los antihiperglucemiantes orales (salvo las SFU y GLI), especialmente metformina y los iDPP4², para reducir las necesidades de insulina y minimizar sus efectos adversos (hipoglucemias, ganancia



ponderal, caídas y fracturas). En ERC se pueden emplear todas las formulaciones, si bien debe considerarse que el descenso de la TFGe prolonga la vida media de la insulina y reduce sus requerimientos¹.

Insulinización basal. La dosis diaria inicial debe ser menor (0,1-0,2 UI/kg), especialmente ante fragilidad o ERC. Degludec y glargina U300 presentan menor tasa de hipoglucemias¹ (especialmente nocturnas y graves) y mayor flexibilidad en el horario de administración frente a glargina U100 y, sobre todo, frente a NPH.

Intensificación. Implica un mayor riesgo de hipoglucemia e incrementa la necesidad de autodeterminaciones. Si se requiere una prandial, son preferibles los análogos de insulina rápida (en régimen basal plus o basal-bolos). Los análogos pueden inyectarse tras las comidas si no es posible asegurar la cantidad que se va a ingerir (demencia, etc.) o en los casos con un vaciamiento gástrico entecido. Las insulinas premezcladas pueden resultar interesantes en casos concretos que requieran pautas simplificadas, aunque esta estrategia precisa patrones de ingesta y actividad física regulares.

Cardiopatía

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM. El anciano con DM presenta más riesgo de coronariopatía, IC y fibrilación auricular, con peor

pronóstico asociado a estas cardiopatías. Si bien debe valorarse el estatus glucémico sistemáticamente de todo paciente con coronariopatía, se fijarán objetivos de control menos exigentes en los pacientes ancianos y/o con ECV avanzada, evitando siempre la hipoglucemia.

La European Society of Cardiology establece las recomendaciones sobre el uso agentes antihiper glucemiantes en la DM2 que se muestran en la Tabla 2.1³, con objetivos de control glucémico adaptados a las comorbilidades. Más allá de dichas recomendaciones, las SFU se desaconsejan ante alto riesgo cardiovascular (RCV) y se recomienda precaución en la prescripción de GLI ante el riesgo de progresión de un IC preexistente¹. La pioglitazona parece beneficiosa en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, con disminución de mortalidad por todas las causas. Los iDPP4 han demostrado seguridad cardiovascular en pacientes de alto riesgo, incluso mayores de 75 años. La evidencia disponible sobre la asociación de iDPP4 e IC es divergente (incremento con saxagliptina, no significativo con alogliptina; y sin evidencia de asociación con sitagliptina, vildagliptina y linaagliptina).

Anciano dependiente con ingesta inadecuada

Una ingesta insuficiente o irregular complica el control metabólico en los ancianos con DM y favorece la aparición de hipoglucemias. Además, la presencia de otras comorbilidades



■ **Tabla 2.1.** Recomendaciones de la European Society of Cardiology sobre el uso agentes antihiperglucemiantes en la DM2.

Recomendaciones	R ^a	E ^b
INS: <i>Considerar</i> en síndrome coronario agudo con hiperglucemia > 180 mg/dL	IIa	C
INS: <i>Puede considerarse</i> en IC (con fracción de eyección reducida avanzada)	IIb	C
Metformina: <i>Considerar</i> ante exceso de peso sin ECV en RCV moderado	IIa	C
Metformina: <i>Considerar</i> en IC con TFGe estable > 30 mL/min/1,73 m ²	IIa	C
TZD: Pioglitazona: <i>No recomendada</i> ante riesgo de (o previa) IC	III	A
iDPP4: Saxagliptina: <i>No recomendada</i> ante riesgo de (o previa) IC	III	B
iDPP4: Sitagliptina y linagliptina: <i>Pueden considerarse</i> en IC (efecto neutro)	IIb	B
iSGLT2: Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina: <i>Recomendadas</i> en ECV o ante RCV (muy) alto, para reducir eventos cardiovasculares	I	A
iSGLT2: Empagliflozina: <i>Recomendada</i> en ECV, para reducir el riesgo de muerte	I	B
iSGLT2: Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina: <i>Recomendadas</i> para reducir el riesgo de hospitalización por IC	I	A
arGLP1: Liraglutida, semaglutida y dulaglutida: <i>Recomendadas</i> en ECV o ante RCV (muy) alto, para reducir eventos cardiovasculares	I	A
arGLP1: Liraglutida: <i>Recomendada</i> en ECV o ante RCV (muy) alto, para reducir el riesgo de muerte	I	B
arGLP1: Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida y dulaglutida: <i>Pueden considerarse</i> en IC (efecto neutro)	IIb	A

Adaptado de Cosentino *et al.*, 2019³.

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; INS: insulinas; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2; RCV: riesgo cardiovascular; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TZD: tiazolidinedionas.

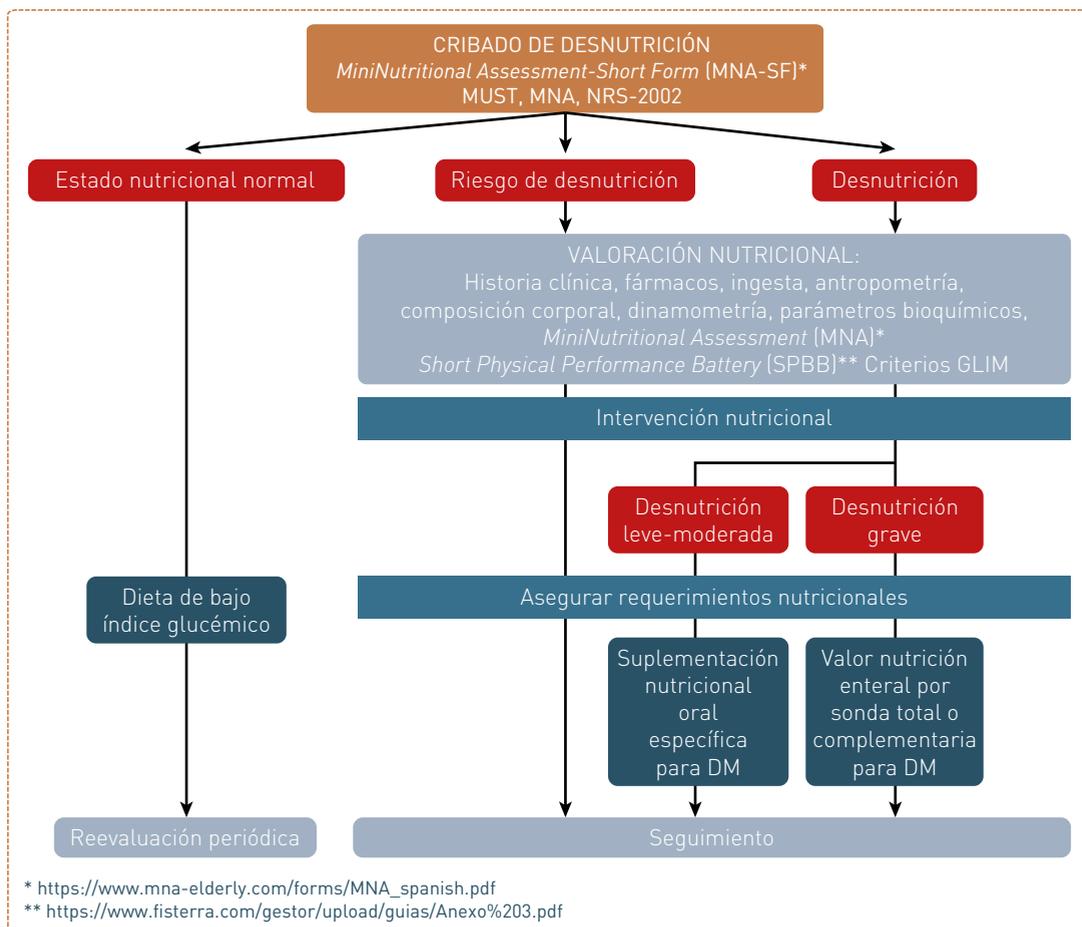
^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

puede dificultar la adherencia a la dieta (demencia) o suponer ciertas restricciones alimentarias (insuficiencia renal, anticoagulación, etc.). Por ello, **debe realizarse un cribado nutricional de todos los ancianos con DM¹ desde el diagnóstico y regularmente después, para identificar los que requieran una valoración nutricional formal (Figura 2.2)**, con valoración

de la eventual presencia de disfagia y un plan de cuidados nutricionales individualizado. Los requerimientos de energía y nutrientes pueden calcularse mediante fórmulas validadas (ecuación de Mifflin-St. Jeor, etc.).

Las **fórmulas de soporte nutricional enteral (NE) específicas para DM** presentan menor

Figura 2.2: Valoración nutricional en ancianos con DM y tubo digestivo funcional.



aporte de carbohidratos (que además son de absorción muy lenta); y son ricas en ácidos grasos monoinsaturados (más cardiosaludables y con escaso efecto sobre la glucemia), fibra (sobre todo soluble) y vitaminas antioxidantes. En pacientes con gastroparesia que necesitan NE, se puede valorar una fórmula isoosmolar pobre en grasas,

mediante acceso postpilórico para evitar entelecer la motilidad gastrointestinal.

El **objetivo de control glucémico en NE se establece entre 140 y 180 mg/dL**⁴. Debe evitarse la administración subcutánea de una insulina de vida media larga (glargina, detemir, degludec o NPH) al inicio de la infusión de NE,



■ **Tabla 2.2.** Objetivos de control metabólico en el anciano con deterioro cognitivo.

Deterioro cognitivo	Objetivo razonable de A1c*	Glucosa en ayunas o preprandial	Glucosa al acostarse
Leve a moderado	< 8,0 %	90-150 mg/dL	100-180 mg/dL
Moderado a grave	< 8,5 %**	100-180 mg/dL	110-200 mg/dL
Cuidados paliativos	No relevante	Evitar la hipoglucemia y la hiperglucemia sintomática (<200 mg/dL)	

Adaptado de American Diabetes Association, 2019⁵.

* Se puede fijar un objetivo menor de A1c si es factible sin hipoglucemia recurrente o grave y sin una carga indebida del tratamiento.

** Una A1c de 8,5 % equivale a un promedio de glucosa estimado de ~200 mg/dL. No se recomiendan objetivos glucémicos menos rigurosos (>8,5 %) para evitar la hiperglucemia que cause síntomas (poliuria, polidipsia) y por el riesgo de deshidratación, síndrome hiperosmolar hiperglucémico y mala cicatrización.

ante una eventual intolerancia a la misma y el consecuente riesgo de hipoglucemia. Aunque en general las fórmulas específicas para DM reducen la glucemia posprandial, a igual cantidad la administración continua de NE requiere menores necesidades de insulina que su administración en bolos. En pacientes que requieren grandes dosis de insulina, puede comenzarse con una **infusión intravenosa de insulina en bomba (mandatoria ante inestabilidad clínica, gravedad o una hiperglucemia importante)** o con una pequeña cantidad de insulina basal subcutánea y pequeños bolos de insulina (ultra)rápida a demanda. En los casos de estabilidad clínica pueden administrarse tanto la insulina como los antidiabéticos orales.

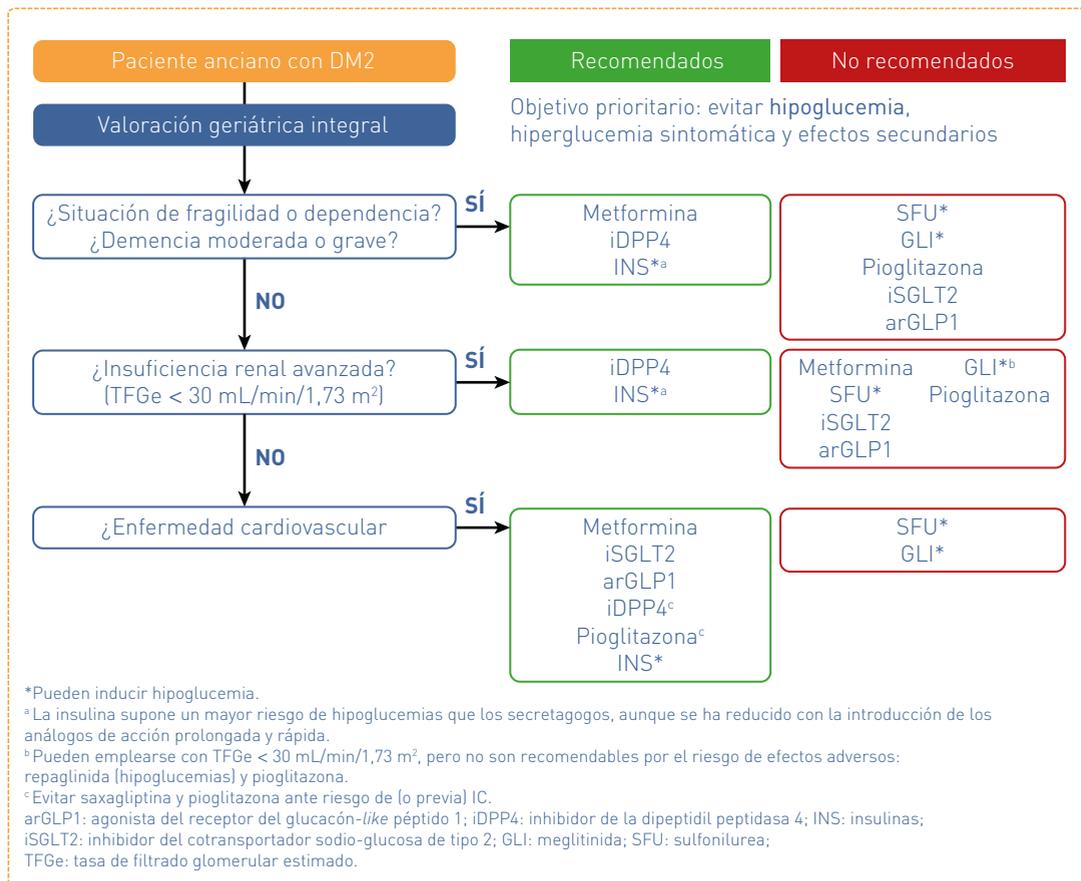
Demencia

La DM se asocia a una mayor incidencia de demencia por cualquier causa, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. A peor

control metabólico y mayor duración de la DM, mayor deterioro de la función cognitiva. El deterioro cognitivo favorece la desestructuración de la conducta alimentaria y de la toma de fármacos, además de dificultar el desempeño de actividades instrumentales como la autodeterminación de glucemia capilar y el ajuste de la insulino terapia. Así, la presencia de disfunción cognitiva favorece un control más deficiente de la DM, siendo frecuentes las descompensaciones hiper o hipoglucémicas, así como los eventos cardiovasculares mayores y la muerte. De hecho, parece establecerse una relación bidireccional: la ECV y los **episodios de hipoglucemia incrementarían el riesgo de disfunción cognitiva** en los pacientes mayores con DM¹.

Por todo esto, las **pruebas para la detección precoz del deterioro cognitivo leve o la demencia** (como el *Mini-Mental State Examination*, MMSE) **están indicadas para los adultos de 65 años o más con DM en la consulta**

Figura 2.3: Algoritmo del tratamiento de la diabetes *mellitus* de tipo 2 en el paciente anciano.



Adaptada de Gómez-Huelgas *et al.*, 2018²

inicial y de manera rutinaria^{1,5}. Cuando estas son positivas, debe realizarse una evaluación cognitiva/neuropsicológica formal completa. Los ancianos con trastorno cognitivo son un grupo de especial riesgo de hipoglucemia grave. Por ello, es fundamental simplificar los esquemas farmacológicos, establecer unos objetivos glucémicos menos estrictos¹

(Tabla 2.2) e involucrar a las personas que los cuidan.

Conclusiones

Como la DM progresa en el tiempo, es común el aumento de dosis y número de fármacos para controlar la glucemia. Sin embargo, no



está clara la secuencia en que deben añadirse tras metformina¹. Los iDPP4 tienen un perfil especialmente adecuado por su tolerabilidad y su amplia experiencia en población geriátrica con fragilidad y ERC². Por otro lado, las recomendaciones más recientes abogan por el inicio precoz de arGLP1 e iSGL2 dado su beneficio cardiovascular. En lo posible, se deben evitar los fármacos asociados a riesgo de hipoglucemia (secretagogos e insulinas, sobre todo mezclas y prandiales). En términos generales, a mayor prescripción de fármacos, peor es la adherencia. Por tanto, es clave simplificar el régimen terapéutico para reducir el riesgo de hipoglucemia y de otros efectos adversos, así como minimizar la carga de cuidados asociada, sin comprometer el control glucémico (Figura 2.3).

Bibliografía

1. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1520-74.
2. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Manas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp.* 2018;218(2):74-88.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31.
4. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support

- of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(1):23-36.
5. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S139-S147.

Protocolos de tratamiento de la diabetes en el anciano frágil hospitalizado

Introducción

El manejo del paciente anciano frágil con diabetes *mellitus* (DM) durante la hospitalización es un reto a día de hoy. La prevalencia total de diabetes en el paciente anciano hospitalizado no es del todo conocida, si bien existen estudios de corte transversal que estiman que afecta aproximadamente a un 20 % de los pacientes de 65-75 años de edad y hasta a un 40 % de los pacientes mayores de 80 años¹.

Existen múltiples estudios observacionales y ensayos clínicos prospectivos que reportan una fuerte asociación entre la hiperglucemia en el paciente hospitalizado y un peor resultado clínico a nivel de mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria, infecciones y complicaciones. Sin embargo, pocos de estos estudios han sido realizados en población anciana.



En este sentido, la mayoría de las guías clínicas actuales, tanto nacionales como internacionales (europeas y americanas), son conservadoras al referirse al manejo de esta subpoblación de pacientes con diabetes durante el ingreso hospitalario. Estas guías ponen el foco en la importancia de lograr un objetivo de control glucémico aceptable durante el ingreso que reduzca la morbimortalidad de la hiperglucemia, pero evitando al máximo la aparición de hipoglucemia, tan deletérea en el paciente anciano frágil. No debemos olvidar que la propia fragilidad es un factor de riesgo de hipoglucemia y, en caso de darse, es más importante, dado que con la edad se pierden los mecanismos contrarreguladores hormonales de protección (adrenérgicos, cortisol y hormona del crecimiento), así como la percepción y expresión de los síntomas de esta (disautonomía, hipoglucemia inadvertida, demencia) **(Tabla 3.1)**.

■ **Tabla 3.1.** Factores que contribuyen a hipoglucemia en el paciente anciano con diabetes hospitalizado¹.

1	Medicación: insulina, sulfonilureas, glinidas, quinolonas
2	Fragilidad
3	Demencia
4	Insuficiencia renal
5	Insuficiencia hepática
6	Enfermedad grave, sepsis
7	Control glucémico intensivo
8	Errores en la dosis de insulina y de medicación

Evaluación previa o al inicio del ingreso hospitalario

Es fundamental realizar una prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y una anamnesis dirigida donde se detallen el tiempo de evolución de la diabetes y el tratamiento actual de esta.

Como bien sabemos, los pacientes con mayor tiempo de duración de la diabetes asocian peor control glucémico y mayor número de complicaciones microvasculares que aquellos con corta duración. Además, la interacción entre la edad y la duración de la enfermedad (edad duración) se ha asociado claramente con una mayor incidencia de enfermedad renal, retinopatía diabética, amputación de miembros inferiores, ictus, insuficiencia cardíaca y mortalidad. Por tanto, la subpoblación más vulnerable es aquella no solo de más edad, sino con más tiempo de evolución de la enfermedad. En cuanto a la HbA1c, recientes estudios han mostrado que es un buen predictor de control glucémico y riesgo de hipoglucemia durante el ingreso. Así, en aquellos pacientes ancianos DM2 en tratamiento domiciliario con insulina, una HbA1c < 7 % al ingreso implica un mayor riesgo de hipoglucemia durante este.

Objetivo de control

En ausencia de recomendaciones específicas para esta subpoblación, la guía de la American Diabetes Association (ADA) 2019 recomienda seguir los objetivos habituales de control glu-

Tabla 3.2. Objetivos de control glucémico en paciente hospitalizado².

Unidad de ingreso	Valor glucosa objetivo (mg/dL)
UCI	140-180 mg/dL
Cirugía cardiaca, IAM reciente, ictus reciente	110-140 mg/dL
Planta hospitalización	140-180 mg/dL
Enfermedad terminal	Evitar hipoglucemia e hiperglucemia sintomática Valores en torno a 200 mg/dL Reducir BM test Reducir medicación

Adaptado de American Diabetes Association, 2019².

IAM: infarto agudo de miocardio; UCI: unidad de cuidados intensivos

cémico del paciente con diabetes hospitalizado, pero previniendo al máximo la hipoglucemia (Tabla 3.2).

Protocolo en descompensación hiperglucémica

Las dos primeras causas de hospitalización de pacientes ancianos con diabetes son la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, angina, insuficiencia cardiaca e infarto) y las enfermedades respiratorias (neumonía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC-), seguidas de las enfermedades del aparato urinario y digestivo¹. Podemos distinguir los siguientes escenarios clínicos:

Paciente grave, sin cetoacidosis ni síndrome hiperosmolar

Se produce especialmente en pacientes con un cuadro agudo grave, como una infección, cirugía, etc. En esta situación clínica es frecuente

la hiperglucemia, secundaria a la resistencia insulínica debido al hipermetabolismo. En estos casos es preferible tratar la hiperglucemia con insulina intravenosa. Esta vía nos permite un ajuste más estrecho, al realizarse los controles de glucemia capilar cada 1-2 horas, y minimiza el riesgo de hiperglucemias e hipoglucemias (la duración de la insulina intravenosa es tan solo de 15 minutos).

Nota: recuerda que la insulina de elección para administración intravenosa es la insulina regular o rápida (insulina humana de acción rápida [Actrapid]). No confundir con los análogos rápidos de insulina, que se administran por vía subcutánea preferentemente).

Nota: en descompensaciones hiperglucémicas secundarias a procesos infecciosos, es prioritario descartar síndrome hiperosmolar (se verá más adelante) y cetoacidosis. La gasometría ha de ser normal, con anión GAP normal.



■ **Tabla 3.3.** Protocolo de infusión de insulina intravenosa.

Preparación	<p>Importante: para facilitar el control glucémico, en las primeras horas es conveniente que el paciente no ingiera alimentos. Colocar en dos líneas separadas (en Y): Línea 1: líquidos Al estar en ayunas la mayoría de pacientes va a requerir 5-10 g de glucosa/hora. • Suero glucosado 5 % a 100 mL/hora = 500 mL/6 h (o suero glucosado 10 % a 50 mL/hora = 500 mL/8-12 h en caso de restricción de aporte de fluidos). Línea 2: perfusión i.v. de insulina • 50 UI de insulina Actrapid® en 500 mL de suero fisiológico 0,9 %. De este modo, 10 mL de infusión corresponden a 1 UI de insulina. • Otra opción es 100 UI de insulina Actrapid® en 100 mL de suero fisiológico 0,9 % [en cuyo caso 1 mL es 1 UI].</p>																						
Control de glucosa capilar	<p>Inicialmente horario. Una vez la glucosa capilar se mantiene en los objetivos fijados durante 4 horas, es posible pasar a controles cada 2 horas durante 4 horas más. Y si se mantiene estable, pasar a controles cada 4 horas.</p>																						
Ritmo de infusión	<p>En ancianos frágiles es preferible un ritmo de infusión lento. Algunos protocolos recomiendan administrar inicialmente 10 UI intravenosas de Actrapid® y luego iniciar la perfusión, aunque no es estrictamente necesario. Se puede empezar con 5-6 UI/hora (50-60 mL/h de la bomba de 50 UI en 500 mL) y se irá modificando según los controles de glucosa capilar horarios:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Glucemia</th> <th>UI/hora (ritmo/hora)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 70</td> <td>Protocolo de hipoglucemia</td> </tr> <tr> <td>70-139</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>140-179</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>180-209</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>210-239</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>240-269</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>270-299</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>300-329</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>330-359</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>> 360</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Glucemia	UI/hora (ritmo/hora)	< 70	Protocolo de hipoglucemia	70-139	0	140-179	1	180-209	1	210-239	2	240-269	3	270-299	3	300-329	4	330-359	4	> 360	6
Glucemia	UI/hora (ritmo/hora)																						
< 70	Protocolo de hipoglucemia																						
70-139	0																						
140-179	1																						
180-209	1																						
210-239	2																						
240-269	3																						
270-299	3																						
300-329	4																						
330-359	4																						
> 360	6																						

(Continúa página siguiente)

Paciente con estrés metabólico leve-moderado

El uso de agentes antidiabéticos no insulínicos no está recomendado para el manejo de la hi-

perglucemia en paciente hospitalizado¹. Las limitaciones potenciales a su uso son:

1. Lentitud en el inicio de acción. A diferencia de la insulina no permiten un ajuste de las



■ **Tabla 3.3.** Protocolo de infusión de insulina intravenosa (cont.).

<p>Protocolo de hipoglucemia (glucemia < 70)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detener la infusión de insulina y administrar glucosa i.v. según: <ul style="list-style-type: none"> • Paciente consciente: 10 g de glucosa (30 mL de Glucosmon al 33 % o 20 mL de Glucosmon al 50 %). • Paciente inconsciente: 20 g de glucosa (60 mL de Glucosmon al 33 % o 40 mL de Glucosmon al 50 %). 2. Medir glucemia capilar cada 15 minutos y repetir la administración de 10 g de glucosa si la glucemia permanece < 70 mg/dL. 3. Reinstaurar la perfusión de insulina si la glucemia es \geq 140 mg/dL en dos determinaciones separadas al menos 20 minutos.
<p>Transición a insulina subcutánea (basal-bolus o basal-plus)</p>	<p>La transición se puede hacer bien con insulina subcutánea rápida bien con insulina subcutánea basal. En estos pacientes es quizás preferible hacerlo con insulina basal, ya que no va a depender de la ingesta del paciente en ese momento. Sin embargo, si se desea hacer corresponder con el momento de la ingesta se puede hacer con insulina rápida subcutánea. La dosis elegida es la misma que la que se calcula en el epígrafe siguiente (ver 2.1 <i>Paciente con estrés metabólico leve-moderado</i>).</p> <p>Lo más importante es que se debe mantener la perfusión intravenosa hasta pasadas unas 2 horas de la primera administración de la insulina rápida subcutánea o 4 horas si se ha administrado insulina basal.</p> <p>Este solapamiento es necesario para evitar que desaparezca por completo la insulina en sangre, ya que el tiempo descrito previamente es el tiempo en que la concentración de insulina subcutánea tarda en aparecer en sangre y, como ya se ha comentado, la insulina intravenosa únicamente dura 15 minutos.</p>

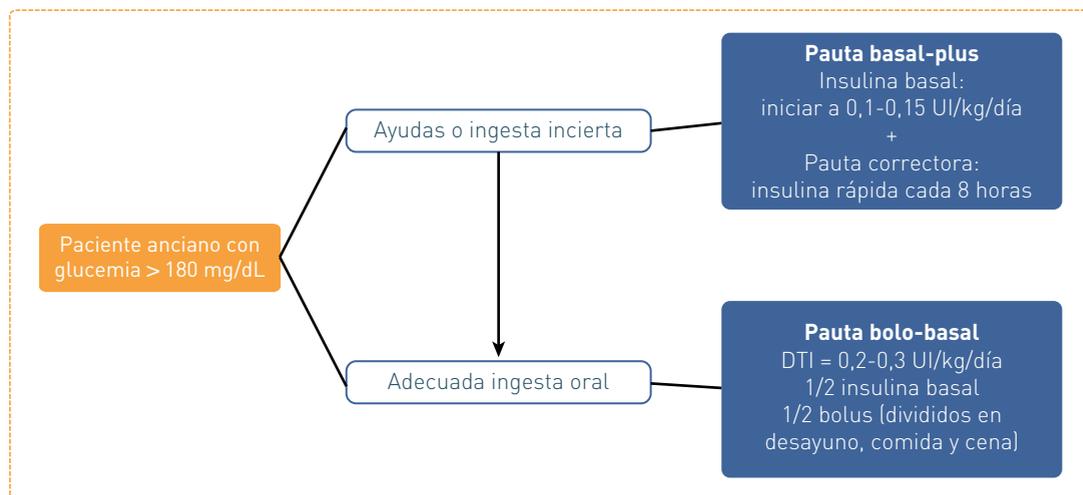
Elaboración propia. SEGG 2019.

- fluctuaciones glucemia típicos de la infección aguda.
- 2. El riesgo de hipoglucemia, especialmente con sulfonilureas y glinidas.
- 3. El uso de metformina no se recomienda en estos pacientes, ya que, durante el episodio agudo, el paciente está en riesgo de insuficiencia cardíaca, hepática o renal, pudiendo incrementar el riesgo de acidosis láctica.
- 4. El uso de tiazolindinedonas puede precipitar o empeorar la insuficiencia cardíaca y el edema periférico.
- 5. Hay estudios interesantes en el uso de las terapias incretínicas (IDPP-IV), en concreto en la subpoblación de pacientes ancianos

hospitalizados que tengan hiperglucemia de leve a moderada, solos o en combinación con insulina basal. Por su perfil, tienen pocos efectos adversos, controlan bien la hiperglucemia postprandial y se asocian a menores tasas de hipoglucemia comparados con los regímenes insulínicos. Sin embargo, faltan aún estudios aleatorizados que permitan establecer una recomendación de su uso durante el ingreso hospitalario.

Por lo tanto, el tratamiento más adecuado de la hiperglucemia en el paciente diabético hospitalizado es la insulina subcutánea. Se prefieren las pautas bolo-basal o bolo-plus que únicamente

■ **Figura 3.1:** Tratamiento con pauta bolo-basal del paciente mayor frágil hospitalizado.



Adaptada de Umpierrez GE, Pasquel FJ¹

las pautas móviles de insulina rápida, ya que logran mejor control glucémico y han mostrado reducir las complicaciones. Las pautas móviles (conocidas como “pautas correctoras” sin insulina basal) son un tratamiento puramente reactivo en el que se trata la hiperglucemia de ese momento, pero no la previene, lo que condiciona una mayor fluctuación de la glucemia y un peor control metabólico.

Podemos distinguir dos perfiles de paciente:

1. Diabetes controlada en domicilio únicamente con fármacos no insulínicos: es posible que no requiera de inicio tratamiento con insulina basal. De este modo se pautarán inicialmente controles de glucemia capilar cada 8 horas. Si los valores son > 180 mg/dl, se iniciará insulina basal + bolo o correctora, según si

tiene o no ingesta conservada respectivamente (Figura 3.1).

2. Diabetes controlada en domicilio con anti-diabéticos que incluyan insulina: se elegirá terapia basal-bolo o basal-correctora. Es posible iniciar con la dosis de insulina basal que tenía en domicilio o hacer el cálculo de dosis como se muestra en la Figura 3.1.

Protocolo del síndrome hiperosmolar

Es una descompensación metabólica aguda grave, de elevada mortalidad, que ocurre por un déficit relativo de insulina con aumento de las hormonas contrainsulares que suponen una poliuria progresiva que va deshidratando al paciente a lo largo de días o semanas. Es típico del paciente anciano en el cual la per-

Tabla 3.4. Pauta bolo-basal y basal-plus.

Basal	<p>Se suele utilizar glargina U100 (Lantus® o Abasaglar®), si bien existen nuevos análogos de insulina basal que han demostrado un perfil más plano y estable con menor riesgo de hipoglucemias [degludec [Tresiba®] y glargina-U300 [Toujeo®]].</p> <p>Ajuste de dosis en función de la glucemia en ayunas durante 2-3 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si glucemia > 180 mg/dL: se aumentará 1 unidad. • Si glucemia < 140 mg/dL: se disminuirá 1 unidad. 			
Bolo	<p>Se prefieren los análogos rápidos de insulina: aspart (NovoRapid®), humulina (Humalog®) o glulisina (Apidra®).</p> <p>Denominamos bolo a la cantidad fija de insulina que se prescribe para cada comida. El ajuste del bolo se puede realizar revisando cada 2 días el sumatorio de la dosis correctora que requirió. Por ejemplo, si el paciente tenía una pauta fija 2-3-2 y ha requerido 2 días seguidos 2 unidades extra de insulina pre-comida, se puede aumentar en 2 unidades la insulina del desayuno.</p>			
Pauta correctora	<p>Se utilizan también análogos rápidos de insulina.</p> <p>En el caso de la pauta basal-bolo, la pauta correctora es la que se suma al bolo fijo para corregir la glucemia preprandial; en el caso de la pauta basal-plus, la pauta correctora se utiliza para corregir la glucemia en un momento dado.</p> <p>La pauta correctora se basa en el concepto de factor de sensibilidad a la insulina (concentración de glucosa en mg/dL que desciende por cada UI de insulina rápida). En el paciente anciano frágil hospitalizado, con mayor riesgo de hipoglucemia, es preferible utilizar pautas correctoras sencillas, e ir escalando los siguientes días si no se logra el control glucémico.</p> <p>Se han descrito diferentes pautas correctoras; las más utilizadas se definen en función de las necesidades totales de insulina al día (DTI) y/o el peso del paciente (a más peso y mayor DTI, se le considera más insulinoresistente y la dosis es más elevada).</p> <p>En la tabla siguiente se propone una pauta correctora para pacientes ancianos.</p>			
	Valor de glucemia preprandial (mg/dL)	DTI < 40 UI/d o 60 kg	DTI 40-80 UI/d o 60-90 kg	DTI > 80 UI/d o > 90 kg
	< 80	-1	-1	-2
	80-129	0	0	0
	130-149	0	1	1
	150-199	1	2	2
	200-249	2	3	4
	250-299	3	5	6
	300-349	4	7	8
	> 349	5	8	10

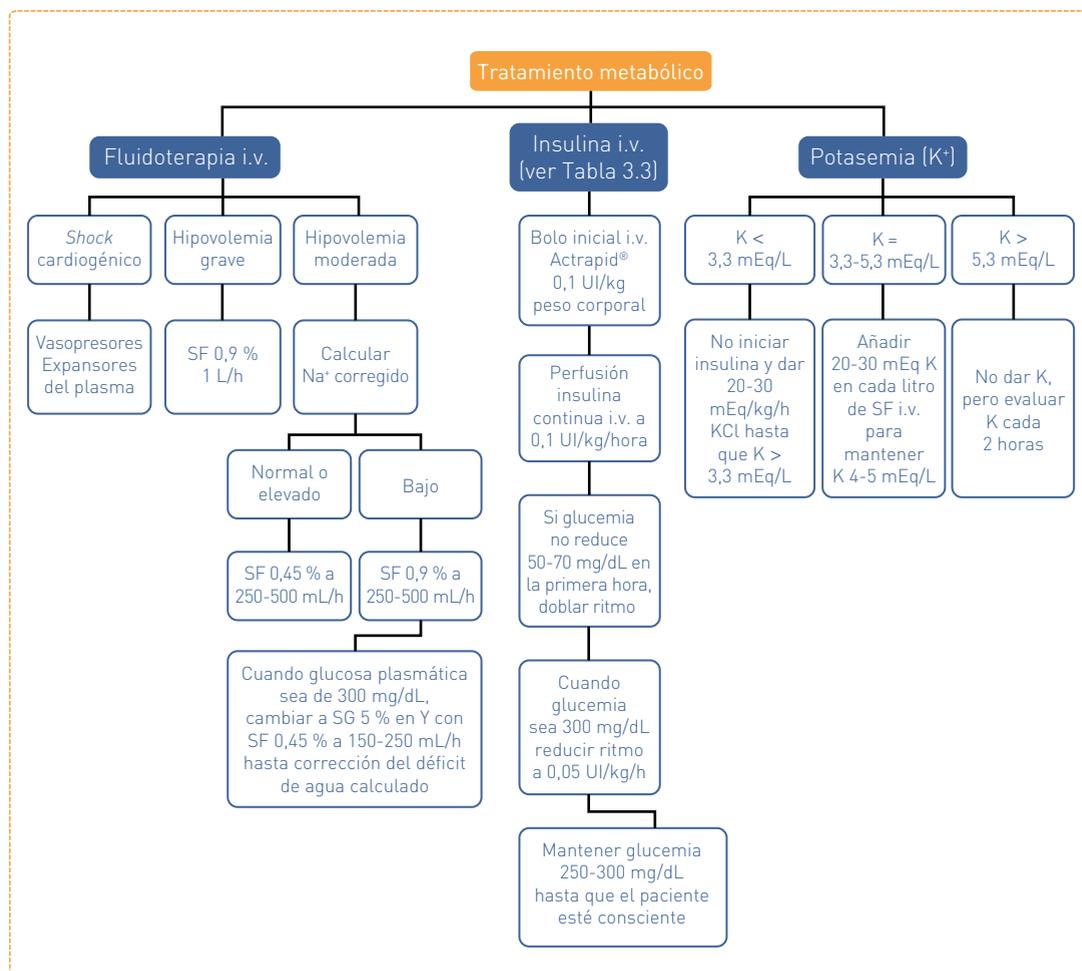
■ **Tabla 3.5.** Manejo del síndrome hiperosmolar.

Características clínicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente DM2: recoger tiempo de evolución de enfermedad y fármacos empleados en su tratamiento. 2. Síntomas neurológicos: somnolencia, obnubilación, convulsiones, coma. 3. Signos de deshidratación grave con déficit de 6-12 litros de agua. 4. Glucosa capilar > 500 mg/dL (con muchos glucómetros "HI").
Factores desencadenantes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infección: urinaria, respiratoria, digestivas: pancreatitis, GEA, sepsis... 2. Cardiovascular: ACV, IAM. 3. Cirugía. 4. Quemaduras, traumatismos. 5. Fármacos: corticoides, diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, nutrición parenteral. 6. Endocrinopatías: hipertiroidismo, síndrome de Cushing, acromegalia.
Pruebas complementarias	<ol style="list-style-type: none"> 1. Analítica de sangre: hemograma, gasometría venosa, bioquímica (glucosa, función renal, función hepática, iones, amilasa, CPK, PCR, procalcitonina). 2. Analítica orina: sedimento/sistemático, urocultivo y monitorización de diuresis (sondaje si es preciso). 3. ECG (estudio IAM y descartar arritmias por las alteraciones hidroelectrolíticas que pudiera haber). 4. Rx de tórax. 5. Otras: en caso de sospecha abdominal (ecografía abdominal, TC...), del SNC (punción lumbar...).
Criterios analíticos diagnósticos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glucosa venosa > 600 mg/dL. 2. pH > 7,30; bicarbonato > 15 mEq/L; <i>anion gap</i> < 12. 3. Cetonemia y cetonuria negativas o débilmente positivas (en ayunas). 4. Osmolaridad plasmática > 320 mOsm/kg. <p><i>* Leucocitosis con neutrofilia es un reactante de fase aguda típico sin implicar necesariamente infección.</i></p>
Tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento de la causa desencadenante. 2. Medidas generales: <ol style="list-style-type: none"> i) Heparinización profiláctica a todos (la hiperosmolaridad es protrombótica). ii) Monitorización constantes y balance hídrico estricto. iii) Glucosa capilar horaria. iv) ATB de amplio espectro si sospecha infección. v) Control de función renal cada 6 horas. vi) Sonda nasogástrica si existe riesgo de aspiración. 3. Tratamiento metabólico: hay tres pilares (ver esquema): <ol style="list-style-type: none"> i) Hidratación <p>Fórmulas útiles</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cálculo de sodio corregido: $Na\ cor = [Na^+] + 1,6 \times (glucosa\ plasma\ mg/dL - 100) / 100$ 2. Cálculo déficit de agua (L): $ACT \times (1 - 140/[Na^+])$ <p><i>ACT en ancianos: varones: 0,5 x peso; mujeres: 0,45 x peso</i></p> ii) Potasio iii) Insulinización

ACV: accidente cerebrovascular; ATB: antibiótico; CPK: creatina-fosfocinasa; ECG: electrocardiograma; GEA: gastroenteritis aguda; IAM: infarto agudo de miocardio; PCR: proteína C reactiva; Rx: radiografía; SNC: sistema nervioso central; TC: tomografía computarizada

Elaboración propia. SEGG 2019

Figura 3.2: Manejo del SHH.



Adaptada de Kitabchi AE⁵

cepción de sed está marcadamente disminuida por la edad y, además, en el que el uso de fármacos diuréticos es frecuente. De este modo, ante la incapacidad de compensar con ingesta hídrica, se va produciendo progresivamente la elevación de la osmolaridad plasmática y el

deterioro de la función renal con elevación de la creatinina sérica de causa prerrenal. Hay que reseñar que en estos pacientes con DM2, a diferencia de los DM1, existe secreción suficiente de insulina como para mantener el consumo energético de glucosa en lugar de las



grasas, no produciéndose así la cetoacidosis, si bien en un contexto de hiperglucemia con alteración del nivel de consciencia en un paciente diabético tendremos siempre que hacer el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

En su manejo (**Tabla 3.5 y Figura 3.2**), por tanto, seguiremos el siguiente esquema:

1. Características clínicas típicas
2. Búsqueda de factores desencadenantes
3. Pruebas complementarias
4. Criterios analíticos diagnósticos de síndrome hiperosmolar
5. Tratamiento del síndrome hiperosmolar

Una vez resuelto el cuadro metabólico, haremos la transición de insulina intravenosa a insulina subcutánea (ver **Tabla 3.3**).

Nota: Aunque en estas subpoblaciones de paciente anciano frágil con diabetes no se suelen elegir los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2), en caso de que algún paciente los tenga en el tratamiento hemos de advertir que es posible que acontezcan cuadros de agudizaciones con cetoacidosis euglucémicas. Aunque no son frecuentes, debemos conocerlas. Así, un paciente DM2 con larga evolución de la enfermedad y, por tanto, insulino péxico en tratamiento con iSGLT2 puede tener cuadro clínico similar a cetoacidosis (náuseas, vómitos, olor cetósico, gasometría con acidosis

metabólica con *anion gap* elevado), con glucemias no demasiado elevadas (alrededor de 200). El manejo consiste en suspender el fármaco iSGLT2 y el protocolo de cetoacidosis (la diferencia con el habitual es que, al ser las cifras de glucemia menores, tendremos que instaurar la perfusión intravenosa de insulina desde el inicio con sueros glucosados, hasta la negativización de los cetoácidos en sangre y normalización del pH y bicarbonato).

Protocolo preoperatorio

La cirugía en el paciente diabético es una situación de estrés metabólico por la liberación de hormonas contrarreguladoras (adrenalina, cortisol...) que puede llevar a descompensación hiperglucémica. La magnitud de esta respuesta depende del tipo de anestesia (la anestesia general tiene mayor respuesta que la epidural, por ejemplo), la extensión de la cirugía (por ejemplo, la cirugía cardíaca genera mayor estrés) y factores adicionales del postoperatorio, como la sepsis, hiperalimentación o el uso de glucocorticoides.

Debido a que el paciente con diabetes tiene más riesgo basal de enfermedad cardiovascular, en el preoperatorio habrá que hacer una evaluación exhaustiva del tiempo de evolución de la diabetes, el tipo de tratamiento recibido, el control metabólico crónico (solicitar HbA1c si no hay una reciente en los últimos 3 meses) y



■ **Tabla 3.6.** Protocolo preoperatorio en paciente diabético anciano frágil.

Manejo de fármacos antidiabéticos	<ol style="list-style-type: none"> Suspender todos los fármacos antidiabéticos no insulínicos antes de la intervención: <ol style="list-style-type: none"> Metformina y sulfonilureas 24 horas antes de la intervención (algunas guías recomiendan suspender metformina 48 horas antes de la intervención). Resto: 8 horas antes de la intervención. En paciente en tratamiento con antidiabéticos no insulínicos y HbA1c \leq 7%, puede ser suficiente únicamente con pauta correctora con análogo de insulina rápida cada 4-6 horas según glucemia capilar (ver Tabla 3.4). En caso de descompensación, pasar a protocolo de insulinización intravenoso (ver Tabla 3.3). En paciente en tratamiento con antidiabéticos no insulínicos y HbA1c $>$ 7% o glucosa basal $>$ 180 mg/dL o tratamiento insulínico en domicilio: <ol style="list-style-type: none"> Cirugía de corta duración ($<$3 horas): utilizar pauta basal-plus (ver Figura 3.1 y Tabla 3.4). Cirugía de larga duración ($>$3 horas) o de alta complejidad: protocolo de insulinización intravenoso (ver Tabla 3.3).
Valores de glucosa objetivo	En el anciano frágil: 140-180 mg/dL
Hipoglucemia	Ver Tabla 3.3: Protocolo de hipoglucemia
Postoperatorio	<ol style="list-style-type: none"> Cirugía que no requiere ingreso hospitalario: se pueden reanudar los antidiabéticos orales una vez reanudada la ingesta, salvo metformina, que se recomienda esperar 24-48 horas tras la cirugía. Cirugía que requiere ingreso hospitalario: es preferible el manejo con pauta basal-plus o bolo-basal según precise (ver Tabla 3.4).

las complicaciones tanto micro- como macrovasculares. Numerosos estudios demuestran que, a peor control metabólico preoperatorio, peores resultados en tasas de complicaciones, infección y mortalidad. Es por ello que resulta importante optimizar al máximo y de manera individualizada el control metabólico del pacientes previo a una cirugía (**Tabla 3.6**).

Conclusiones

En el momento presente nos encontramos en un aumento progresivo y creciente de la diabetes en todo el mundo. Esta circunstancia va

íntimamente ligada al incremento de la edad de nuestra población, afectando la diabetes hasta a un tercio de las personas a partir de los 70 años de edad. El manejo hospitalario de estos pacientes, en especial del anciano frágil con diabetes, se convierte en una necesidad para todos los agentes de salud implicados. Existe aún poca evidencia científica dada la limitación de realizar ensayos clínicos en esta población. Sin embargo, todas las guías clínicas apuestan por un manejo en el cual prime el control metabólico suficiente, con objetivos que pueden ser algo más laxos que en el resto de pacientes a fin de evitar a



toda costa la hipoglucemia. Por el momento se prefiere suspender los antidiabéticos no insulínicos durante el ingreso hospitalario (aunque terapias como IDPP-IV van ganando protagonismo por su bajo riesgo de hipoglucemia y su perfil en el control de la hiperglucemia posprandial) y optar por una terapia insulínica donde la insulina basal sea la protagonista y relegando al pasado las pautas móviles de insulina.

Bibliografía

1. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2017;40:509-17.
2. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S139-S147.
3. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosioborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16-38.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy M, Kreisberg R. Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2739-48.
5. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> [Accessed on November 12, 2019].
6. Protocolo de insulinización intravenosa para pacientes hospitalizados. Grupo de Diabetes. SAEDYN. Se puede visitar en: http://dmhospitalaria.saedyn.es/pdfs/cartel_insulinizacion_%20intravenosa.pdf
7. Khan NA, Ghali WA, Cagliero E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> [Accessed on November 12, 2019].

Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en el anciano con diabetes

Introducción

La coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes *mellitus* (DM) es muy frecuente. Es importante destacar que, en los estudios de análisis de conglomerados de comorbilidad en los pacientes mayores, usualmente la diabetes comparte *cluster* con otros factores de riesgo cardiovascular¹.

Existe clara evidencia de que en los pacientes diabéticos hay un riesgo incrementado de experimentar algún evento cardiovascular. Es por ello también importante el control global de los factores de riesgo vascular en el paciente anciano con DM, dado que el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente proporciona beneficios cardiovasculares más a corto plazo que el control de la hiperglucemia^{2,3}.

Un importante hecho diferencial de los pacientes diabéticos de edad avanzada, como se ha comentado, es que presentan una gran heterogeneidad clínica, en relación tanto con el tipo de diabetes y la evolución de la enfermedad como la carga de comorbilidades, la

■ **Tabla 4.1.** Medidas higiénico-dietéticas recomendables para paciente anciano con riesgo cardiovascular.

1.	Pérdida de peso si existe sobrepeso u obesidad. Mantener nivel proteico adecuado
2.	Ejercicio físico, que en principio debe ser aeróbico, con una actividad mínima de 30 minutos, cuatro o cinco veces por semana
3.	Abandono del tabaco
4.	Moderación en la ingesta de alcohol
5.	Alimentación pobre en sal
6.	Incrementar el consumo de frutas y verduras
7.	Ingerir agua suficiente
8.	Reducción de grasas saturadas
9.	Aumento de los ácidos grasos insaturados
10.	Evitar tomar alimentos precocinados, enlatados y embutidos
11.	Aumento de la ingesta dietética de calcio

Elaboración propia. SEGG 2019.

existencia de fragilidad, la presencia o no de trastornos cognitivos y/o dependencia, y por todo ello tienen muy diferentes expectativas de vida. Así pues, será un aspecto básico la individualización no solo de las cifras objetivo para el control de la DM, sino de la de los otros factores de riesgo cardiovascular⁴.

Será, como siembre, básico mantener unos hábitos de salud adecuados, muy semejantes para los diversos factores de riesgo (**Tabla 4.1**): ejercicio, dieta, abandono del tabaco, hábito enólico adecuado, etc.³.

En este capítulo reflexionaremos especialmente sobre las cifras adecuadas de control de la tensión arterial y del colesterol en el anciano frágil y cómo conseguir las, siempre teniendo en cuenta que son pocos los estudios en estos grupos poblacionales y que las conclusiones las debemos extraer, en general, de estudios con pacientes más jóvenes o con mejor función y cognición. También se reflexionará sobre la importancia o no de antiagregar al paciente anciano con DM. Aunque se abordaran los tres temas por separado, es importante transmitir la idea de que el tratamiento debe ser global y multidisciplinar, para así intentar conseguir los mejores resultados de salud, como demostró el estudio STENO-2 en población más joven⁵.

No hay que perder de vista, además, el riesgo de la polifarmacia y sus consecuencias. Se han reportado medias de hasta 12 fármacos en los pacientes diabéticos mayores de 75 años, por lo que será muy importante asegurar la adherencia terapéutica y evitar las interacciones farmacológicas.

Hipertensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años, y los porcentajes son mucho más altos, unas tres veces más en el grupo de pacientes con DM⁶. En España, según el estudio Di@bet.es, la prevalencia de la HTA en pacientes con DM conocida es del 83 %, y en aquellos



individuos con DM no conocida, del 79 %, cifras muy altas⁷.

La alta prevalencia de hipertensión en los pacientes con diabetes es debida a que comparten diversos factores de riesgo, siendo en general la etiología multifactorial.

Está bien documentado que, en los pacientes con ambos factores de riesgo –hipertensión y diabetes–, existe un riesgo incrementado de padecer arteriosclerosis cardiovascular y de desarrollar enfermedad renal crónica en comparación con diabéticos normotensos. Así, el objetivo final de tratar la HTA en pacientes con DM es prevenir la enfermedad cardiovascular y, sobre todo, la enfermedad cerebrovascular, así como minimizar la progresión de la enfermedad renal y la retinopatía.

Es muy importante, y básico en el paciente anciano, medir bien la presión arterial. La presión arterial se debe medir siempre correctamente con el paciente sentado, después de 5 minutos de reposo, a la misma hora, en un ambiente tranquilo, silencioso y relajado, y se recomienda realizar dos mediciones separadas por al menos 2 minutos. Básico en los pacientes ancianos es explorar la presencia o no de hipotensión ortostática. Es muy recomendable la realización, siempre que sea posible, de una monitorización ambulatoria de la presión arterial para conocer mejor el patrón de cada paciente.

Los objetivos de control de la presión arterial en el paciente diabético son debatidos, especialmente en los pacientes ancianos⁸. Así, controles de menos de 140/80 mmHg podrían recomendarse en ancianos robustos, mientras que en la mayoría de los pacientes frágiles y con alta complejidad serían aceptables controles menos estrictos (150/90 mmHg e incluso 160/90 mmHg en pacientes con expectativas de vida reducida)³. Sí que en los pacientes de alto riesgo de accidente vascular cerebral o progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC) podrían ser considerados, de manera más excepcional, objetivos más bajos (130/80 mmHg). Cuando los objetivos de control son más bajos, los pacientes se deben seguir de cerca, y debemos estar atentos de manera especial a complicaciones como la hipotensión ortostática. En los pacientes diabéticos frágiles siempre debería evitarse reducir la presión arterial por debajo de 120/70 mmHg³.

Es evidente, como se ha comentado, que siempre deben recomendarse medidas higiénico-dietéticas, y muy frecuentemente será preciso iniciar tratamiento farmacológico. En cuanto a qué familia farmacológica usar en una revisión reciente, no se encontraron diferencias importantes entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), los betabloqueadores, los bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos en la prevención de la mortalidad por todas



las causas o por causa cardiovascular, la enfermedad cardiovascular combinada, la cardiopatía coronaria y la enfermedad renal terminal⁹. Una vez más, los datos son limitados en los pacientes de edad muy avanzada con diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2). Los IECA o los ARA II sí que están recomendados como tratamiento farmacológico en pacientes con macroalbuminuria (> 300 mg/g) o con filtrado glomerular estimado < 60 mL/min/1,73 m², y probablemente sean una buena opción para iniciar el tratamiento farmacológico (fármacos de elección). Es importante destacar que en los estadios iniciales de enfermedad renal crónica lo más importante es el control tensional.

A la hora de valorar al paciente y sus comorbilidades de manera global, es importante tener en cuenta que algunos de los tratamientos que utilizamos para el control glucémico pueden reducir la presión arterial de forma importante. Es el caso de los agonistas del péptido similar al glucagón 1 (aGLP1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2), que por ello aumentarán el efecto de los fármacos antihipertensivos que usamos de forma habitual.

Dislipemia

En el anciano con DM2 es recomendable conocer su perfil lípido con controles anuales. La dislipemia en el paciente con diabetes tiene unas características específicas, con al-

■ **Tabla 4.2.** Principales alteraciones en el metabolismo lipídico que aumentan el riesgo en los pacientes con DM.

1. Alteraciones cuantitativas:

Valores bajos de cHDL

Aumento de triglicéridos y cVLDL

Alteraciones variables del colesterol total y cLDL

2. Alteraciones cuantitativas:

Las partículas de cLDL son más pequeñas, densas y modificadas

Perfil más aterogénico

Elaboración propia. SEGG 2019.

cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad;

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad;

cVLDL: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad

teraciones cuantitativas y cualitativas, como se explica en la **Tabla 4.2**.

El objetivo principal para el tratamiento de la dislipemia en la diabetes es el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL), siendo en los pacientes ancianos frágiles poco útiles las tablas de riesgo cardiovascular clásicas. Existen pocos datos respecto a los riesgos y los beneficios del tratamiento en diabéticos mayores de 75 años. Por tanto, los objetivos y, en su caso, el tratamiento en prevención primaria deberán decidirse de manera individualizada y consensuada con el paciente en función del riesgo cardiovascular, la valoración funcional y la expectativa de vida (los beneficios del control lipídico aparecen tras 2 o 3 años de tratamiento), poniendo especial interés en evitar los posibles efectos adversos de los tratamientos.



No disponemos de estudios diseñados para determinar cuáles deberían ser los objetivos del control lipídico en el paciente anciano con DM2, y menos en paciente frágil. La mayor parte de las recomendaciones se inclinan por un nivel < 100 - 115 mg/dL de cLDL (incluso < 70 mg/dL si existen antecedentes de enfermedad cardiovascular), < 150 mg/dL de triglicéridos y > 40 mg/dL o 50 mg/dL de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en hombres y mujeres, respectivamente. Para pacientes diabéticos de 80 años o más o con una esperanza de vida corta, los niveles objetivo de cLDL no deben ser tan estrictos.

Evidentemente, siempre recomendaremos intervenciones básicas sobre los hábitos de vida, promoviendo estilos de vida saludables: dieta mediterránea, aumento de la actividad física y abandono del tabaco si es fumador **(Tabla 4.1)**.

Las estatinas son efectivas en la prevención secundaria y por eso, en estos casos, se aconseja su uso independientemente de las cifras de colesterol. Asimismo, son efectivas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con alto riesgo. Estos fármacos pueden disminuir el cLDL por encima del 50 %, y 20 años después de su comercialización siguen siendo los más eficaces para tratar la hipercolesterolemia. Las estatinas disminuyen además la concentración de triglicéridos plasmáticos y, aunque en menor grado, aumentan el cHDL.

Aunque seguras, las estatinas no están exentas de efectos adversos e interacciones farmacológicas, aspecto a tener en cuenta en estos pacientes, en general con polifarmacia. Se aconseja realizar un primer control a las 6-8 semanas tanto del perfil lipídico como de las transaminasas y creatina-cinasa si procede. La frecuencia del seguimiento posterior va a depender de varios factores, entre ellos la comorbilidad asociada, los tratamientos concomitantes y el tipo de tratamiento.

Sin embargo, no todos los efectos de las estatinas pueden considerarse favorables, ya que, al tratarse de fármacos que inhiben la cadena de síntesis de colesterol en su inicio, su acción repercute sobre distintas rutas bioquímicas, cuyos efectos fisiológicos son muy diversos. Así, en los últimos años se ha observado que el uso de las estatinas se asocia a un modesto incremento en el riesgo de diabetes que es más importante en el paciente anciano¹⁰. Este efecto es de magnitud muy inferior a su efecto beneficioso en prevención cardiovascular y en la disminución de la mortalidad global, y no ha de cambiar los criterios actuales para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

En pacientes en que la terapia con estatinas es inadecuada para alcanzar el nivel de reducción de lipoproteínas de baja densidad, o bien porque producen efectos secundarios, de manera adicional o alternativa puede incluirse ezetimiba⁹. En algunos pacientes muy seleccionados puede haber indicación de re-



sinas de intercambio iónico (colestipol, resino-colestiramina o colesvelam) o inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), aunque no será lo usual en el paciente anciano con DM2.

En pacientes con los triglicéridos en ayunas > 500 mg/dL, se recomienda el uso de aceite de pescado y/o fenofibrato para reducir el riesgo de pancreatitis⁸.

Antiagregación

Las recomendaciones terapéuticas del uso de antiagregantes en pacientes ancianos con DM2 están limitadas por la ausencia de evidencias basadas en ensayos clínicos, especialmente en el grupo de edad más avanzada y más frágiles.

Prevención primaria

Como se ha comentado, los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo cardiovascular que la población general no diabética, por lo que puede contemplarse el ácido acetilsalicílico (AAS) como una opción terapéutica, siendo este uno de los temas más debatidos en los últimos años, ya que sus posibles efectos beneficiosos se ven contrarrestados¹¹ por un aumento importante de las hemorragias gastrointestinales y extracraneales. Actualmente no hay evidencia suficiente para utilizar el AAS como estrategia de prevención primaria en todas las personas ancianas con diabetes. De manera individualizada debería limitarse a los pacientes de alto

riesgo vascular y bajo riesgo hemorrágico. Aunque no existen datos específicos en mayores de 75 años, algunos estudios sugieren que el beneficio de la antiagregación puede ser mayor en pacientes diabéticos de más de 65 años que en sujetos más jóvenes.

Prevención secundaria

Salvo contraindicaciones, no hay duda de que se debe seguir utilizando en pacientes ancianos diabéticos. Los metaanálisis demuestran de manera clara que la aspirina reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cardiovascular y muerte cardiovascular en pacientes de alto riesgo. Así, el AAS a dosis bajas (75-162 mg/día) se debe indicar en prevención secundaria en las personas con diabetes y enfermedad cardiovascular previa.

En prevención secundaria, en las personas con diabetes y enfermedad cardiovascular previa y alergia al AAS, o cuando este no es apropiado, el clopidogrel (75 mg/día) es la alternativa adecuada.

Conclusiones

En consecuencia, en pacientes ancianos con DM2 deberemos individualizar los objetivos del tratamiento antihipertensivo en función de la patología concomitante y de la tolerancia a la medicación. En general, es recomendable mantener cifras tensionales de entre 130/80 y 140/90 mmHg, aunque en ancianos frágiles



■ **Tabla 4.3.** Recomendaciones de la American Diabetes Association modificadas para adultos mayores 2019.

Características del paciente	Expectativas vida	Control de la TA	Dislipemia	Antiagregación
Sano	Larga	< 140/90 mmHg	Estatinas salvo contraindicación o no toleradas	Si secundaria. Individualizar primaria
Complejo/ intermedio	Intermedia	< 140/90 mmHg	Estatinas salvo contraindicación o no toleradas	Si secundaria. Individualizar primaria
Muy complejo/ pobre salud	Limitada	< 150/90 mmHg	Considerar beneficio en prevención primaria	Individualizar secundaria. No primaria

Adaptada de ADA 2019¹¹

puede ser razonable mantener la presión arterial por debajo de 150-160/90 mmHg.

En pacientes de 65 años o más con diabetes se recomienda el tratamiento con estatinas y la realización de un perfil lipídico anual para alcanzar los niveles recomendados para conseguir reducir las enfermedades cardiovasculares absolutas y la mortalidad por todas las causas. En la **Tabla 4.3** se incluyen las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para el adulto mayor tanto para cifras de tensión arterial como de colesterol, así como nuestra valoración para antiagregación según el perfil del paciente anciano con DM.

No existen dudas sobre el beneficio de la antiagregación en prevención secundaria en la población diabética en general, incluyendo a los pacientes ancianos. Por otra parte, no se debería usar AAS en prevención primaria en todos los pacientes diabéticos, sino limitarlo

a los pacientes de alto riesgo vascular y bajo riesgo hemorrágico.

Bibliografía

1. Formiga F, Ferrer A, Sanz H, Marengoni A, Albuquerque J, Pujol R; Octabaix study members. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the Octabaix study. *Eur J Intern Med.* 2013;24:40-4.
2. 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. [Treatment of type 2 diabetes in the elderly.] *Med Clin (Barc).* 2013;140:134.e1-134.
3. Gómez-Huelgas R, Martínez-Sellés M, Formiga F, Alemán Sánchez JJ, Camafort M, Galve E, Gil P, Lobos JM. Management of vascular risk factors in patients older than 80. *Med Clin (Barc).* 2014;143:134.e1-11.
4. Formiga F, Pérez-Maraver M. Diabetes mellitus type 2 in the elderly. It is essential to know how to personalise the management. *Med Clin (Barc).* 2014;142:114-5.
5. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.



6. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension* 2013;61:943-47.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012;55:88-93.
8. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1520-74.
9. Brunström M, Eliasson M, Nilsson PM, Carlberg B. Blood pressure treatment levels and choice of antihypertensive agent in people with diabetes mellitus: an overview of systematic reviews. *J Hypertens*. 2017;35:453-62.
10. Pintó X, Formiga F. Statins, diabetes risk and the treatment of hypercholesterolemia in elderly people. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:243-4.
11. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S139-S147.

Efectos cardiovasculares los nuevos antidiabéticos

Introducción

La prevalencia de diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) se incrementa significativamente con la edad debido a la confluencia de múltiples factores. La DM2 aumenta la morbi-morbilidad cardiovascular, de un modo especial y con

mayor riesgo en la población anciana. Es necesario buscar estrategias terapéuticas eficaces y seguras desde el punto de vista cardiovascular. Este aspecto es esencial en el anciano frágil, en el que la calidad de vida y la prevención de eventos adversos, y no tanto un control glucémico estricto, constituyen los objetivos prioritarios del tratamiento, basado en la individualización global e integral del paciente en función de sus características biopsicosociales.

En la última década se han desarrollado nuevos antidiabéticos que muestran un perfil cardiovascular favorable en el anciano, reduciendo significativamente la tasa de eventos cardiovasculares y convirtiéndose, por tanto, en una opción terapéutica atractiva de la DM2 en el anciano frágil.

Aproximación práctica a los nuevos antidiabéticos

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (iDPP4) constituyen un tipo concreto de antidiabéticos orales que ejercen su acción inhibiendo la enzima DPP4. Esta enzima se expresa de manera ubicua en la superficie de una gran variedad de tipos celulares del organismo, desempeñando un rol esencial en el metabolismo de la glucosa. Su inhibición incrementa los niveles de varios péptidos de acción incretínica, como el péptido similar



al glucagón 1 (GLP1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), favoreciendo el control glucémico en los pacientes con DM2. Los principales iDPP4 son la sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina (en Europa).

Los diferentes ensayos clínicos de estas moléculas frente a placebo han demostrado no inferioridad en el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad (todas las causas). Sin embargo, ningún ensayo ha demostrado beneficios de los iDPP4 en el perfil cardiovascular de los pacientes con DM2 tratados con dichos fármacos.

En general, los iDPP4 son bien tolerados y se utilizan ampliamente en la población geriátrica. No producen efectos significativos sobre el peso corporal, no incrementan el riesgo de hipoglucemia ni presentan interacciones farmacológicas significativas, siendo atractivos en el tratamiento de la DM2 del anciano frágil¹. Los efectos adversos más comúnmente referidos son cefalea, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

Agonistas del receptor del péptido glucagón-like 1

El GLP1 es un péptido que se expresa en varios tejidos del organismo, eminentemente en la mucosa gástrica, intestinal y a nivel de las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos. Ejerce un papel esencial en la

homeostasis de la glucosa mediante la liberación de insulina pancreática. Produce un entretencimiento en el vaciado gástrico y aumenta la sensación de saciedad a nivel central, lo que contribuye a una marcada reducción de la ingesta. Los agonistas del receptor del GLP1 (arGLP1) principales son exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide y semaglutide.

Los arGLP1 han mostrado un buen perfil cardiovascular en el paciente anciano con DM2. Los efectos de los arGLP1 sobre la mortalidad son todavía inciertos, aunque han logrado demostrar una reducción de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular (liraglutide). Los arGLP1 no inducen hipoglucemias y sus principales eventos adversos suelen ser de tipo digestivo (náuseas, vómitos y diarrea). Pueden constituir una opción en el tratamiento de la DM2 del anciano, siempre que se individualice de manera óptima su indicación hacia aquellos ancianos más robustos, con sobrepeso/obesidad y que presentan una buena situación funcional, descartando su indicación en pacientes frágiles, dependientes y con enfermedad renal establecida con FGeCr < 30 mL/min.

Inhibidores de cotransportador sodio-glucosa de tipo 2

El cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) se encuentra ubicado en el túbulo proximal y su función es la de reabsorber hasta el



90 % de la glucosa filtrada en el glomérulo. Su inhibición produce un aumento en la excreción renal de glucosa con el descenso moderado de la glucemia en los pacientes con DM2.

Los principales inhibidores de SGLT2 (iSGLT-2) son empaglifozina, canaglifozina, dapaglifozina y ertuglifozina.

Su poder para disminuir la glucemia y los niveles de hemoglobina glicada depende de la tasa de filtrado de glucosa a nivel glomerular y de la diuresis osmótica que ocasionan. No se asocian a hipoglucemias y producen un descenso moderado en la tensión arterial y del peso corporal.

Incrementan el riesgo de sufrir infecciones del tracto urinario inferior, candidiasis vulvo-vaginal y de desarrollo de hipotensión sintomática, sobre todo en contexto de diuresis osmótica y contracción de volumen intravascular, a considerar de modo especial en los pacientes frágiles y con polifarmacia². Canaglifozina aumentó ligeramente el riesgo de amputaciones.

Los iSGLT2 no están indicados en general como tratamiento de primera línea. En los ancianos tienen una indicación clara en aquellos con enfermedad cardiovascular manifiesta en los cuales no se alcanzan los objetivos de hemoglobina glicada con la metformina y modificaciones higiénico-dietéticas (sobre todo empaglifozina y canaglifozina), así como en aquellos ancianos frágiles con insuficiencia cardiaca

en los que tampoco se alcanzan los objetivos óptimos de control metabólico (dapaglifozina, canaglifozina o empaglifozina).

Perfil cardiovascular de los nuevos antidiabéticos orales

Perfil cardiovascular de los iDPP-4

Podemos destacar tres grandes ensayos clínicos aleatorizados que comparan los distintos subtipos farmacológicos de iDPP-4 *versus* placebo en la incidencia de **MACE (Major Adverse Cardiovascular Events)**, variable compuesta por muerte por enfermedad cardiovascular + infarto agudo de miocardio no fatal + ictus isquémico no fatal, **en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado**. Existe, además, un ensayo clínico aleatorizado (CAROLINA) que compara linagliptina con glimepirida:

- **Estudio SAVOR-TIMI 53** (2013). Compara **saxagliptina** *versus* placebo y su influencia sobre la variable compuesta MACE. Los principales criterios de inclusión fueron, además del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2: pacientes con edad superior a 40 años con historia de enfermedad cardiovascular establecida y hombres mayores de 55 años o mujeres mayores de 60 años con factores de riesgo cardiovascular. El número total de pacientes aleatorizados fue de 16.492 con una media de seguimiento de 2 años. En cuanto al análisis de resulta-



dos, se objetivó la **no inferioridad** de saxagliptina *versus* placebo en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, sin alcanzarse significación estadística para superioridad. Se objetivó también un aumento en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el grupo de **saxagliptina** con respecto al grupo placebo³.

- **Estudio EXAMINE** (2013). Compara **alogliptina** *versus* placebo y su relación con la variable compuesta MACE. El principal criterio de inclusión en este ensayo aleatorizado, además del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, fue contar con historia de evento coronario agudo en los 15-90 días anteriores al desarrollo del estudio. El número total de pacientes aleatorizados fue de 5.380, con una media de seguimiento de 1,8 años. En cuanto al análisis de resultados, se evidenció **no inferioridad** de alogliptina *versus* placebo en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, sin alcanzarse significación estadística por superioridad⁴.
- **Estudio TECOS** (2014). La intervención en este ensayo consiste en comparar **sitagliptina** *versus* placebo en la variable compuesta "MACE 4-P", que incluye, además de las variables MACE, la hospitalización por angina inestable. Los principales criterios de inclusión en el estudio, además del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, fueron los siguientes: niveles de hemoglobina glicosilada de 6,5 % a 8 %, edad superior o igual a 50 años y enfermedad cardiovascular establecida. El número total de pacientes aleato-

rizados fue de 14.671, con seguimiento medio de 3 años. El análisis de resultados objetivó significación estadística para la **no inferioridad** de sitagliptina *versus* placebo en la incidencia de MACE-4P, sin alcanzar significación estadística para superioridad⁵.

- **Estudio CARMELINA** (2019). Compara **linagliptina** *versus* placebo y su influencia sobre la variable compuesta MACE. Se incluyeron pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, hemoglobina glicosilada de 6,5 % a 10 %, alto riesgo de enfermedad cardiovascular y alto riesgo de afectación renal (filtrado glomerular reducido y micro o macroalbuminuria). Se incluyeron un total de 6.979 pacientes, con una media de seguimiento de 2,2 años. El análisis de resultados objetivó significación estadística para la **no inferioridad** de linagliptina *versus* placebo en el desarrollo de MACE entre los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y alto riesgo cardiovascular y renal. No se alcanzó significación estadística en cuanto a superioridad⁶.
- **Estudio CAROLINA** (2019). Constituye un nuevo ensayo clínico aleatorizado de **no inferioridad**. En este caso, de **linagliptina** comparado con **glimepirida**. Se incluyeron pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, niveles de hemoglobina glicosilada de 6,5 % a 8,5 % y elevado riesgo cardiovascular (enfermedad aterosclerótica confirmada, múltiples factores de riesgo cardiovascular, edad igual o superior a 70 años y evidencia de complicaciones microvasculares). Se incluyeron 6.033 participantes, con una media



de seguimiento de 6,3 años. El análisis de resultado objetivó la **no inferioridad** de linagliptina con respecto a glimepirida en el desarrollo de MACE. No se alcanzó significación estadística para superioridad⁷.

En conclusión, los iDPP4 tienen un perfil de seguridad cardiovascular aceptable, pero no han demostrado eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares.

Perfil cardiovascular de los arGLP-1

Dentro de este grupo, podemos destacar cuatro ensayos clínicos aleatorizados que comparan los principales subgrupos farmacológicos de arGLP-1 frente a placebo en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado:

- **Estudio ELIXA** (2015). Compara **lixisenatida** *versus* placebo y su relación con la variable combinada MACE-4P. Se incluyeron 6.068 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, hemoglobina glicosilada entre 5,5 y 11 %, e historia de un evento coronario agudo en los 180 días previos al inicio del ensayo. Se realizó un seguimiento medio de 2 años. El análisis de resultados objetivó la **no inferioridad** de lixisenatida *versus* placebo en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, sin alcanzarse significación estadística en cuanto a superioridad⁸.
- **Estudio LEADER** (2016). Compara **liraglutida** *versus* placebo y su influencia sobre la variable compuesta MACE. Los criterios de inclusión, además del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, fueron los siguientes: hemoglobina glicosilada igual o superior a 7 %, edad igual o superior a 50 años con enfermedad cardiovascular establecida, y edad igual o superior a 60 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular. Se realizó un seguimiento medio de 3,8 años a un total de 9.340 pacientes. Liraglutida demostró **no inferioridad** y también superioridad *versus* placebo en la prevención de eventos cardiovasculares mayores ($p=0,001$). Además, la incidencia de muerte por enfermedad cardiovascular también fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron liraglutida frente al grupo de pacientes que recibieron placebo ($p=0,007$)⁹.
- **Estudio SUSTAIN-6** (2016). Compara **semaglutida** *versus* placebo en la variable compuesta MACE. Los criterios de inclusión, además del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, fueron: hemoglobina glicosilada igual o superior a 7 %, edad igual o superior a 50 años con enfermedad cardiovascular establecida, y edad igual o superior a 60 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular. Se incluyeron 14.752 pacientes con un seguimiento medio de 3,2 años. Semaglutida demostró **no inferioridad** y también superioridad *versus* placebo en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores ($p=0,02$). La incidencia de ictus is-



quémico no fatal también fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron semaglutida frente al grupo de pacientes que recibieron placebo ($p=0,04$)¹⁰.

- **Estudio FREEDOM-CVO**, aún no publicado (NCT01455896). Es un ensayo clínico de **no inferioridad** que compara **exenatida** *versus* placebo y su relación con la variable MACE-4P. Los principales criterios de inclusión fueron: diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, hemoglobina glicosilada superior a 6,5 %, edad igual o superior a 40 años, y enfermedad cardiovascular establecida. Se incluyeron 4256 pacientes con un seguimiento medio de 2 años. Los resultados disponibles objetivan la **no inferioridad** de exenatida *versus* placebo.

En conclusión, los arGLP-1 han demostrado un perfil de seguridad cardiovascular adecuado.

Además, liraglutida y semaglutida han demostrado eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares mayores; liraglutida en la reducción de muerte por enfermedad cardiovascular y semaglutida en la incidencia de ictus isquémico no fatal.

Perfil cardiovascular de los iSGLT-2

Destacan tres ensayos clínicos aleatorizados que comparan los iSGLT-2 *versus* placebo en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado:

- **Estudio EMPA-REG** (2015). Incluyó a un total de 7.020 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad cardiovascular previa, índice de masa corporal igual o inferior a 45 kg/m² y tasa de filtración glomerular igual o superior a 30 ml/min/1,73 m². Los pacientes fueron randomizados a recibir **empaglifozina** o placebo añadidos al tratamiento estándar previo con un seguimiento medio de 3 años. Además de objetivarse **no inferioridad** frente a placebo, la empaglifozina redujo en un 14 % la variable combinada MACE ($p=0,04$). También se observó una reducción significativa del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca¹¹.
- **Estudio CANVAS** (2017). Incluyó a un total de 10.142 pacientes que cumplieren, además del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, los siguientes criterios: edad igual o superior a 30 años con enfermedad cardiovascular establecida; o edad igual o superior a 50 años con al menos 2 factores de riesgo cardiovascular. Se realizó un seguimiento medio de 188,2 semanas. **Canaglifozina**, además de demostrar **no inferioridad** frente a placebo, redujo en un 14 % la incidencia de MACE ($p=0,02$). Se objetivó también una reducción significativa del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca¹².
- Por último, el ensayo **DECLARE-TIMI 58** (2018) es el tercer estudio de seguridad



cardiovascular del grupo de los iSGLT-2. Se incluyeron 17.160 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y los siguientes criterios de inclusión: tasa de filtración glomerular mayor a 60 ml/min/1,73 m², y enfermedad cardiovascular establecida o al menos un factor de riesgo cardiovascular. Se realizó un seguimiento medio de 4,2 años. **Dapaglifozina** demostró **no inferioridad frente a placebo** y, aunque no alcanzó una reducción significativa de la variable combinada MACE, sí se redujo significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 27 %¹³.

Por otro lado, cabe destacar también el ensayo **DAPA_HF**, en el que se objetivó cómo dapaglifozina, utilizada en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluso en no diabéticos, mejoró significativamente la evolución de la insuficiencia cardíaca y disminuyó el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular¹⁴.

En conclusión, los iSGLT-2 presentan no solo un perfil de seguridad cardiovascular adecuado, sino también beneficios asociados no solo a sus efectos sobre la glucosa. Han demostrado eficacia en la reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (empaglifozina), incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida, no diabéticos (dapaglifozina)*.

* Actualmente no está autorizado el uso de isgl2 en pacientes no diabéticos.

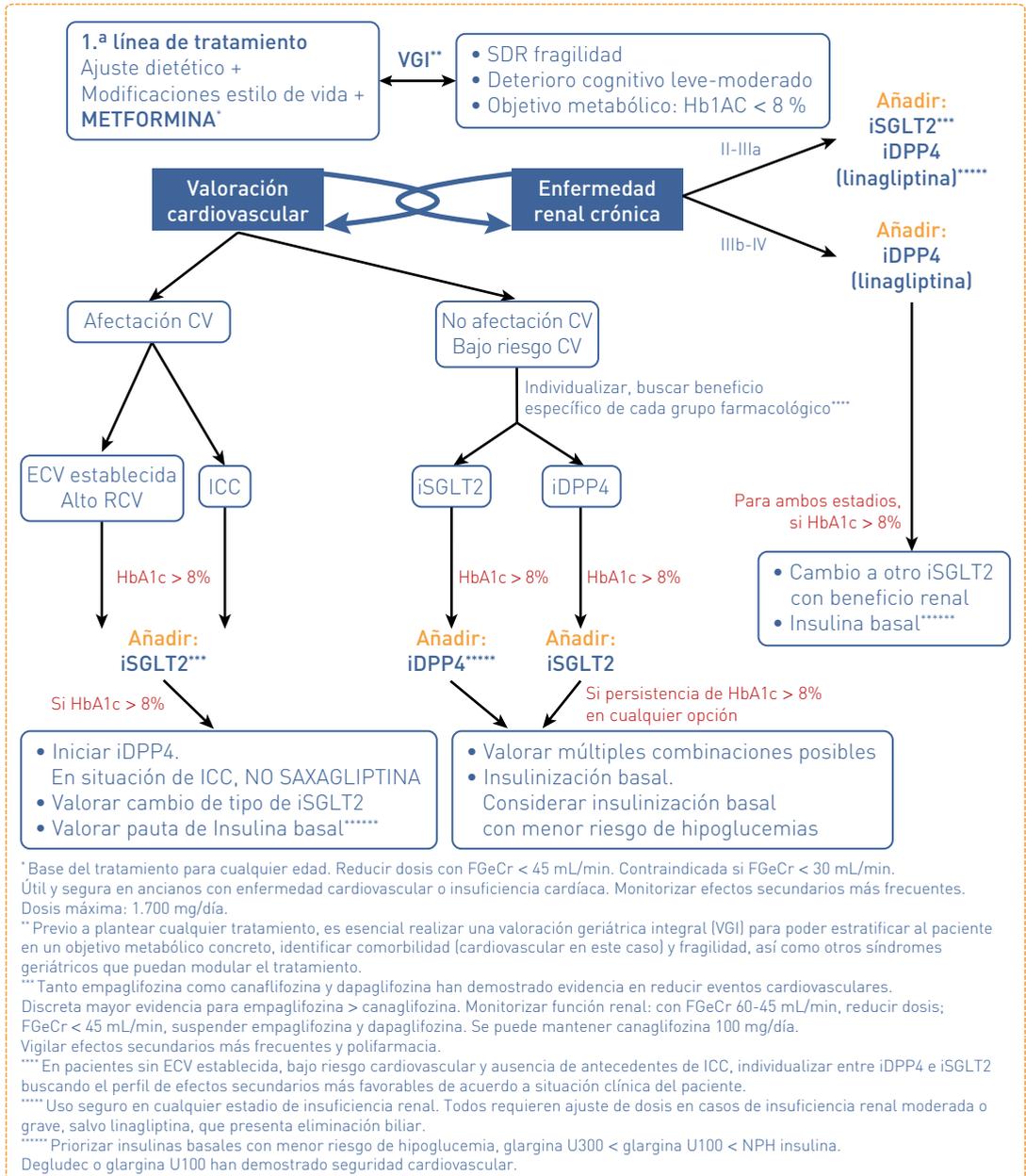
Algoritmo práctico en la toma de decisiones

A continuación presentamos el algoritmo de decisión terapéutica de los nuevos antidiabéticos orales¹⁵ centrado en el paciente frágil (Figura 5.1).

Conclusiones

- Los iDPP4 y los iSGLT2 constituyen una opción terapéutica segura para el anciano frágil con DM2 y cardiopatía. Indicados en aquellos ancianos frágiles en los que no se alcanzan los objetivos metabólicos establecidos en primera línea de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o insuficiencia cardíaca (iSGLT2).
- Los arGLP1 han demostrado beneficio en reducción de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular. No obstante, por su perfil de efectos secundarios, no constituyen una opción terapéutica acertada en el anciano frágil.
- El tratamiento antidiabético del anciano frágil con riesgo cardiovascular debe individualizarse en función de su perfil biopsicosocial mediante la realización de una valoración geriátrica integral estructurada y sistemática. El abordaje multidimensional de estos pacientes supone un aspecto clave a la hora de valorar las diferentes alternativas terapéuticas, entre las que deben considerarse decididamente los

Figura 5.1: Algoritmo de decisión terapéutica de los nuevos antidiabéticos orales.



Elaboración propia basada en la referencia 15.



nuevos antidiabéticos orales, especialmente aquellos que han demostrado beneficio cardiovascular, junto con un perfil de efectos secundarios aceptable para el anciano frágil.

Bibliografía

1. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:1061.
2. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012;2.
3. 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
4. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal R, Bakris GL, Perez AT, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
5. Green JB, Bethel A, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, et al. Rationale, Design, and Organization of a Randomized, Controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) in Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. *Am Heart J.* 2013;166(6):983-989.e7.
6. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial *JAMA.* 2019;321(1):69-79.
7. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen E, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155-66.
8. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375:1834-44.
11. Zinman, B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:644-57.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380:347-57.
14. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
15. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal.* 2019:1-69.



Paciente frágil con DM2

Documentos
SEGG

Paciente frágil
con DM2

Con la colaboración de:



DIA0569.072020