

**Editorial**

## Nuevo algoritmo ADA-EASD para el tratamiento de la hiperglucemia: aspectos novedosos y puntos criticables

### *New algorithm ADA-EASD for treatment of hyperglycemia: novel aspects and critical points*

F.J. Ampudia-Blasco, P. Martín-Vaquero<sup>1</sup>

Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario «La Paz». Madrid

La difusión el 22 de octubre de 2008 del nuevo algoritmo ADA-EASD para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2<sup>1</sup>, que será publicado en enero de 2009, simultáneamente por *Diabetes Care* y *Diabetología*, no ha suscitado, por diferentes motivos, la misma adhesión entre los expertos en diabetes que el primer algoritmo publicado en agosto de 2006<sup>2</sup>. Como los autores reconocen, una de las limitaciones actuales más importantes de los algoritmos de tratamiento para la diabetes tipo 2 es la escasez de estudios aleatorizados y controlados, bien diseñados, que comparen diferentes estrategias de tratamiento, en particular distintas combinaciones de fármacos entre sí. Sin embargo, los autores no han dudado en re-

currir al «juicio clínico» para argumentar algunas de las recomendaciones incluidas en el documento, a pesar de la ausencia de evidencias científicas sólidas. En consecuencia, se han favorecido algunas opciones terapéuticas en detrimento de otras, y se ha omitido el uso de otras basándose en la «falta de experiencia clínica».

A continuación se exponen, en opinión de los autores, los aspectos más destacados y los más controvertidos del nuevo consenso, elaborado por destacados representantes de ambas sociedades científicas.

### Aspectos novedosos Objetivos de control glucémico

Tras la publicación reciente de los estudios ACCORD y ADVANCE, se suscitó una gran controversia acerca de cuáles deberían ser los objetivos del control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2. El consenso actual confirma que el objetivo de control glucémico debe ser alcanzar y mantener una HbA<sub>1c</sub> <7%. No se han incluido otros índices de control glucémico (p. ej., variabilidad glucémica) por no haber sido estudiados de forma sistemática hasta el momento. Además, ratifica la necesidad de optimizar el tratamiento en caso de una HbA<sub>1c</sub> ≥7%, aunque advierte de la necesidad

*Fecha de recepción: 30 de diciembre de 2008*

*Fecha de aceptación: 5 de enero de 2009*

#### Correspondencia

F. Javier Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADA: American Diabetes Association; ADOPTA: Diabetes Outcome Progression Trial; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; BARI2D: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes; DPP-4: dipeptidil-peptidasa-4; EASD: European Association for the Study of Diabetes; GLP-1: *glucagon like peptide-1*; RECORD: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes; VADT: Veteran's Affairs Diabetes Trial.

de tener en cuenta otros factores, como la expectativa de vida, el riesgo de hipoglucemia y la presencia de enfermedad cardiovascular de base, tomando en consideración los datos procedentes de los últimos grandes estudios publicados (ACCORD, ADVANCE).

### Metformina

La metformina debe utilizarse desde el inicio de la enfermedad y siempre que no haya intolerancia o contraindicación para su uso. Este consenso, además, sugiere que puede utilizarse de forma segura, sin riesgo de hipoglucemia, en pacientes con «hiperglucemia prediabética»; es decir, antes del comienzo de la enfermedad, en pacientes con elevado riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Asimismo, se establece que el uso de la metformina es seguro en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada, y que no debe utilizarse en caso de una filtración glomerular <30 mL/min.

### Titulación de insulina

La insulina sigue siendo el fármaco más eficaz para el tratamiento de la hiperglucemia. Al igual que en el primer consenso ADA-EASD, la insulina se ha situado en el segundo escalón terapéutico, tras el fracaso de la monoterapia con metformina en combinación con otras medidas no farmacológicas. Resulta especialmente útil y muy actualizado el algoritmo de titulación de insulina resumido en la figura del documento. Se recomienda una dosis inicial razonable de insulina basal (10 UI o 0,2 UI/kg), se admite también la administración por la mañana para los análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir), se establece un esquema de incremento de dosis en función de la glucemia basal en ayunas, y se reconoce implícitamente la estrategia «basal-plus», que consiste en añadir una dosis de insulina prandial en la ingesta principal o, al menos, en la que se acompaña de la mayor fluctuación glucémica, como una opción preferente de optimización del tratamiento insulínico. No se recomienda el uso de insulinas premezcladas durante la fase de ajuste de dosis. Posteriormente, éstas sólo deberían utilizarse en los pacientes en que la proporción de insulina pran-

dial/basal se mantiene estable en el momento del desayuno y/o cena.

### Análogos del GLP-1

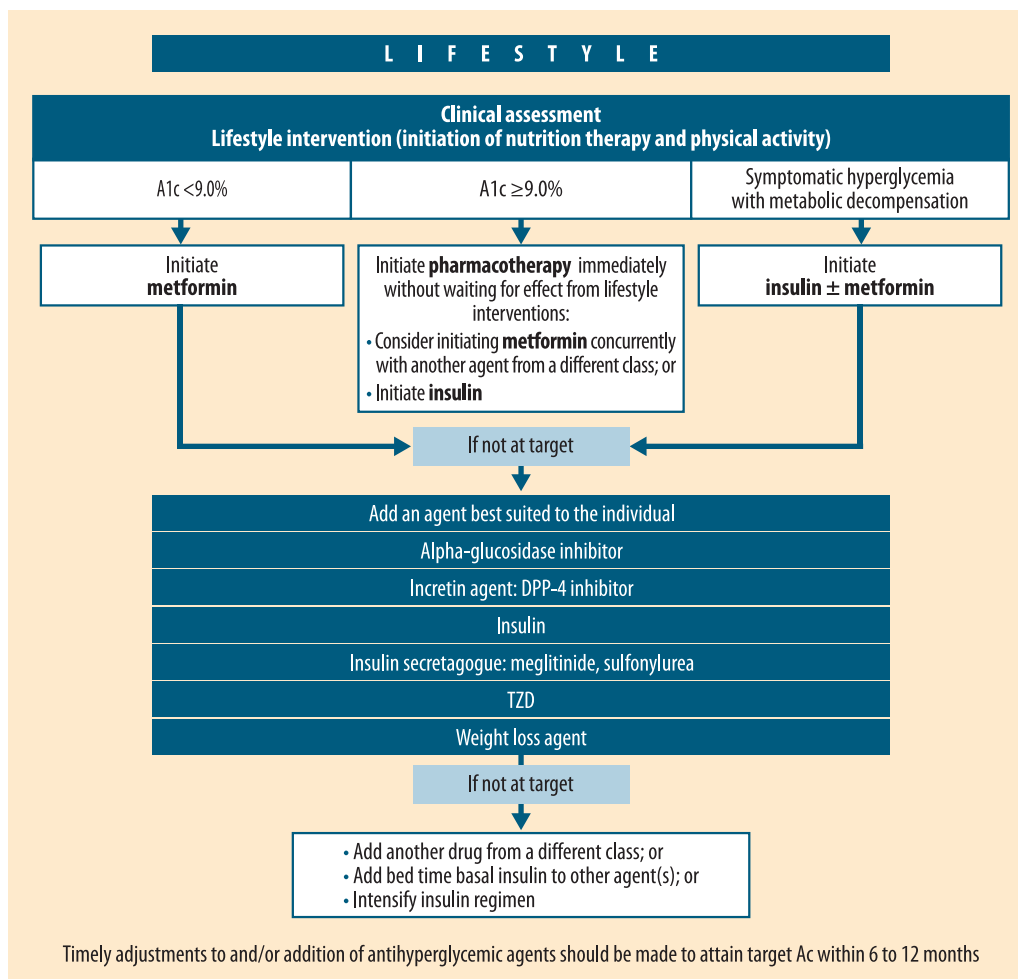
Otra novedad ha sido la incorporación al algoritmo de los análogos del GLP-1 (exenatida), como opción terapéutica en combinación con otros agentes orales. Con ello se reconoce el potencial de los análogos del GLP-1 que, además de reducir la HbA<sub>1c</sub> aproximadamente un 0,5-1%, disminuyen el peso y no inducen hipoglucemias, aunque se admite la publicación de algunos casos aislados de pancreatitis aguda en pacientes tratados con estos fármacos.

### Puntos criticables

Uno de los puntos más discutibles del nuevo algoritmo es la división entre terapias básicas bien establecidas (insulina, sulfonilureas), o primera opción terapéutica tras el fracaso de la monoterapia con metformina, y terapias menos bien establecidas, o segunda opción. Esta división arbitraria parece responder más a criterios economicistas que al conocimiento actual de la fisiopatología de la enfermedad. Las sulfonilureas, a pesar de que tienen un bajo coste y su uso ha sido revalidado recientemente (ADVANCE), inducen ganancia de peso y mayor riesgo de hipoglucemias graves, y se acompañan de una menor sostenibilidad del control glucémico (ADOPT).

### Rosiglitazona

Desde la revisión del primer algoritmo ADA-EASD en noviembre de 2007, publicada en enero de 2008<sup>3</sup>, es conocida la opinión contraria de este grupo de expertos al uso de rosiglitazona en la diabetes tipo 2. Sin embargo, la prudencia demostrada en dicha revisión contrasta con el posicionamiento frontal actual contra este fármaco, sin que hayan aparecido desde entonces datos nuevos que puedan justificar este cambio de actitud. A pesar de que los autores reconocen la falta de datos concluyentes sobre el riesgo cardiovascular potencial asociado a rosiglitazona, estos expertos se posicionan en contra de su uso<sup>1</sup>. Tampoco resulta coherente ni razonable que estos expertos des-



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (modificado de la guía de tratamiento de la Canadian Diabetes Association<sup>4</sup>). El tratamiento farmacológico debe individualizarse, teniendo en cuenta el grado de hiperglucemia y las diferentes propiedades de los fármacos antihyperglucemiantes en relación con su efectividad, durabilidad, efectos secundarios, contraindicaciones, riesgo de hipoglucemia, presencia de complicaciones crónicas o comorbilidades, y preferencia del paciente. El tratamiento farmacológico debe iniciarse con metformina, tanto en pacientes obesos como en delgados. Si ésta fracasa, deberá seleccionarse el fármaco más apropiado, incluso la insulina si fuera necesario, dependiendo de los factores comentados anteriormente. TZD: tiazolidindionas

taquen con vehemencia el uso de pioglitazona (frente a rosiglitazona), especialmente en la figura que resume el algoritmo, a pesar de reconocer que los datos disponibles son «*less than conclusive for... a cardiovascular disease benefit with pioglitazone*»<sup>1</sup>. Datos recientes (ACCORD, VADT) no parecen confirmar un incremento del riesgo de mortalidad asociado al uso de rosiglitazona. Los nuevos estudios (RECORD, BARI2D), actualmente en marcha, con diseños más apropiados, deberán establecer definitivamente la seguridad y la efectivi-

dad de rosiglitazona frente a otros agentes orales utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Finalmente, a pesar de que en el consenso se establece como uno de los principios básicos para la selección de una opción particular su capacidad para permitir alcanzar y mantener los objetivos glucémicos, resulta sorprendente que no se le atribuya esta ventaja particular de forma explícita a rosiglitazona, que demostró una mayor sostenibilidad del control glucémi-

co en monoterapia frente a metformina y a gli-benclamida en el estudio ADOPT.

### Inhibidores de la DPP-4

Al igual que los análogos del GLP-1, los inhibidores de la DPP-4, o potenciadores de incretinas (sitagliptina, vildagliptina), representan una de las novedades terapéuticas más importantes de los últimos meses. Desde su comercialización, su uso se ha extendido gracias a su eficacia, a que pueden administrarse por vía oral (a diferencia de los análogos del GLP-1, que se administran por vía subcutánea), incluso en combinación con dosis fijas con metformina, a la neutralidad ponderal y a su seguridad al no incrementar el riesgo de hipoglucemia. Estas dos últimas características, especialmente, les confieren ventajas claras frente a las sulfonilureas y otros fármacos secretagogos, como alternativas para combinar con metformina o glitazonas. Por tanto, sorprende la no inclusión de estos fármacos en el algoritmo, según estos expertos, debido al «*potential for this class of compounds to interfere with immune function*»<sup>1</sup>, algo no definido ni establecido de momento.

En resumen, el nuevo algoritmo ADA-EASD para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 representa una puesta al día actualizada y la consolidación de los principios fundamentales recogidos en su versión inicial. Sin embargo, a pesar de sus virtudes, la diferenciación arbitraria en la selección de las diversas opciones terapéuticas, el posicionamiento discutible frente a rosiglitazona y la falta de inclusión de los inhibidores de la DPP-4, lo convierten desde su creación en un «*evolving algorithm*». Otros expertos, como los de la American College of Endocrinology y la American Association of Clinical Endocrinologists (ACE/AACE) y los de la Canadian Diabetes Association, han sabido reconocer estos aspectos

y han presentado algoritmos alternativos. En la figura 1 se reproduce el algoritmo de tratamiento de la Canadian Diabetes Association<sup>4</sup>, una visión distinta y probablemente más clínica y menos dogmática que el nuevo algoritmo de la ADA-EASD. ■

### Declaración de potenciales

#### conflictos de intereses

F.J. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios por charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Mayers-Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough y Solvay. El Dr. Ampudia-Blasco ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por AstraZeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis y Servier. P. Martín-Vaquero ha recibido honorarios por charlas, escritos y/o consultoría de Abbott, GSK, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, NovoNordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Infociencia, Euromedice, Wolters Kluwer Health, Genetics Europe y Grupo Ars XXI de Comunicación.

### Bibliografía

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:173-5.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:1-201.