

CAPÍTULO VIII

Tratamiento de la diabetes mellitus/síndrome metabólico

SARA ARTOLA MENÉNDEZ

Médico de Familia. Centro de Salud Loranca. Madrid. Miembro del Grupo RED-GEDAPS (Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud). Madrid.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) engloba un conjunto de entidades clínicas que tienen en común una elevación anormal de la glucemia y unas complicaciones microvasculares y macrovasculares que incrementan la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad. El diagnóstico clínico de la DM se basa en la capacidad predictiva de determinados puntos de corte de la glucemia sobre la aparición de las complicaciones. Se ha demostrado que el control de la DM es capaz de reducir la incidencia de complicaciones. La DM es una enfermedad crónica y progresiva, cualquiera que sea el tratamiento que se emplee. El UKPDS demostró que el tratamiento de la hiperglucemia debe contemplarse como parte del abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que presentan estos pacientes, y resulta más beneficioso el estricto control de la hipertensión arterial (HTA) que el control glucémico. El estudio STENO 2 ha demostrado que el tratamiento intensivo y multifactorial consigue una disminución significativa de las complicaciones.

La DM tipo 2 es una enfermedad evolutiva caracterizada por diferentes grados de resistencia periférica a la insulina y la disfunción progresiva de las células beta.

OBJETIVOS: ¿A QUIÉN TRATAR?

Los objetivos del tratamiento de la DM deben conseguir eliminar los síntomas de la hiperglucemia, evitar las descompensaciones agudas, evitar o retrasar las complicaciones crónicas, disminuir la tasa de mortalidad y mantener una calidad de vida óptima (Vincent). Para ello, es fundamental el abordaje integral de los FRCV (HTA, dislipemia, tabaquismo, obesidad) y la optimización del control glucémico.

Los consensos han establecido objetivos, progresivamente más estrictos de control metabólico, para prevenir la enfermedad vascular, primera causa de mortalidad en la DM tipo 2.

Así, el Consenso Europeo de 1999 consideraba los grados de bajo riesgo (hemoglobina glucosilada [HbA1c] $\leq 6,5\%$), riesgo arterial (HbA1c $> 6,5\%$) y riesgo microvascular (HbA1c $> 7,5\%$). La American Diabetes Association (ADA) 2004 y la Canadian Diabetes Association 2003 añaden grados más rigurosos en algunos pacientes (HbA1c $< 6\%$ especialmente DM tipo 1). Aunque, para la mayoría de los pacientes sería aceptable un valor de HbA1c $< 7\%$ y proponen intensificar las medidas, cuando la HbA1c $> 8\%$. La Guía GEDAPS y el Documento COMBO de Consenso de la Sociedad Española de Diabetes y la semFYC recogen estas recomendaciones.

Se ha criticado que los objetivos de control son poco realistas, el control óptimo sólo se consigue, en las condiciones ideales de un estudio, en un máximo de dos tercios de los pacientes.

Dichos objetivos deben individualizarse y ser más estrictos en aquellos pacientes subsidiarios de mayor beneficio (los que comienzan antes de los 50 años y los que tienen peor situación metabólica).

INTERVENCIONES: ¿CON QUÉ TRATAR?

El tratamiento de la DM tipo 2 es muy variable en función de las características del paciente y de la evolución de la enfermedad. El esquema terapéutico propuesto por diferentes guías recoge:

Modificaciones de los estilos de vida

En el momento del diagnóstico debe iniciarse una alimentación adecuada al estado ponderal y un programa de ejercicio adaptado a las condiciones individuales del paciente. En algunos casos puede estar indicada la insulinización inmediata: cetonurias intensas y embarazo.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos orales se deben iniciar cuando la HbA_{1c} sea superior al 7%, tras el fracaso de las modificaciones de los estilos de vida. En pacientes mayores de 75 años o con una esperanza de vida muy limitada, puede esperarse, al no ser necesario un control glucémico tan estricto.

En el paciente con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 27 kg/m²), cabe suponer que predomina la resistencia a la insulina.

Metformina

Es el fármaco de elección. Reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la captación de glucosa en la célula muscular (nivel de evidencia A). Disminuye la HbA1c en un 1,5-2%, sin producir aumento de peso ni hipoglucemias. Mejora las cifras de la presión arterial, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Sus contraindicaciones son: insuficiencia renal ($Cr > 1,5$ mg/dl en varones y $> 1,4$ en mujeres) o situaciones de hipoxia tisular (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca III-IV [NYHA] o alcoholismo, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia o déficit de vitamina B12 y ácido fólico). Puede prescribirse en ancianos garantizando un aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min. Si la cirugía mayor, el infarto de miocardio, las infecciones graves, interrumpir el tratamiento y realizar insulínización transitoria. Debe suspenderse 24-48 h antes de la realización de exploraciones radiológicas con contrastes yodados, por el riesgo de insuficiencia renal aguda.

Para disminuir los frecuentes efectos adversos gastrointestinales, se aconseja iniciar con 850 mg al día en la comida principal, incrementando la dosis cada 1-2 semanas hasta un máximo de 3 comprimidos día. Si existe contraindicación intolerancia, puede prescribirse una sulfonilureas (nivel de evidencia A), aunque cabe considerar la prescripción de glitazonas, glinidas o un inhibidor de las alfa-glucosidasas (nivel de evidencia C).

Glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona)

Mejoran la sensibilidad periférica de la insulina en el músculo y el tejido graso. Consiguen descensos de la HbA1c del 1-1,6%. Están indicadas en monoterapia o asociadas a SU o metformina, pero no está autorizado en asociación a la insulina.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosea y miglitol)

Interfieren con la absorción de los hidratos de carbono complejos y permiten un mejor control de las glucemias posprandiales, pero presentan mala tolerancia digestiva y menos potencia (0,5-1%) que las SU o la metformina. Algunas guías consideran que debería reservarse para terapia combinada (nivel de evidencia C). Las contraindicaciones son: enfermedades intestinales crónicas, embarazo, lactancia, cirrosis hepática e insuficiencia renal ($Cr > 2$ mg/dl).

En pacientes sin sobrepeso predomina la insulinopenia, y en ellos son preferibles los secretagogos o la propia insulina. Habitualmente son de elección las SU por su mayor experiencia de uso, pero también cabe considerar los secretagogos de acción rápida, especialmente la repaglinida. Si el control no es adecuado, puede asociarse un segundo fármaco de acción sinérgica.

Sulfonilureas

Estimulan la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, actuando sobre los canales KATP. La glibenclamida es la SU más potente (reduce la HbA1c 1,5-2 puntos), aunque con mayor riesgo de hipoglucemias (de mayor a menor: glibenclamida > gli-pizida > gliclacida) y de aumento de peso que otras SU. La glimepirida y la glicacida no están contraindicadas en caso de insuficiencia renal leve-moderada. La glimepirida tiene una absorción independiente de la ingesta y puede administrarse en dosis única. Las contraindicaciones son: la alergia a sulfamidas, la DM tipo 1, la DM secundaria a alteración pancreática, la insuficiencia hepática grave, la insuficiencia renal, el embarazo y la lactancia.

Glinidas o secretagogos rápidos (repaglinida y nateglinida)

Con un mecanismo de acción similar al de las SU, aunque con un inicio de acción y eliminación más rápidos, controlan mejor las

hiperglucemias posprandiales y tienen menor riesgo de hipoglucemias. La repaglinida puede utilizarse en caso de insuficiencia renal.

El UKPDS objetivó que, 3 años después del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes con dieta no alcanzaban los objetivos y precisaban más de un hipoglucemiante. A los 9 años de seguimiento el 75% de los pacientes requerían terapia múltiple para mantener la HbA1c < 7%.

La Guía Canadiense de 2003 propone el uso temprano de terapia combinada como una alternativa al tratamiento inicial de monoterapia. En un intento de alcanzar los mejores objetivos posibles para la mayoría de los pacientes tan pronto como sea posible, se recomienda el uso inicial de combinaciones a dosis submáximas de anti-diabéticos orales. SU-metformina es la asociación potencialmente más beneficiosa; otras asociaciones alternativas son: SU-inhibidores de las alfa-glucosidasas, metformina-inhibidores de las alfa-glucosidasas y repaglinida-metformina. El ajuste terapéutico debe tener como objetivo alcanzar los valores de HbA1c recomendados en un período máximo de 6-12 meses. La elección de los anti-diabéticos debe basarse en las características individuales de cada paciente.

El Consenso Europeo plantea la posibilidad de utilizar 3 fármacos cuando el control es insuficiente con 2. La triple terapia puede ser una alternativa a la insulización si existen dificultades de aceptación.

INDICACIONES DE HIPOLIPEMIANTE EN EL DIABÉTICO

Más de la mitad de los pacientes con diabetes tienen alguna afección lipídica. El aumento de triglicéridos y el descenso de las lipo-

proteínas de alta densidad (HDL) son las alteraciones más frecuentes. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) suelen estar en un rango normal, pero predominan las partículas densas y pequeñas altamente aterogénicas.

Los objetivos terapéuticos, según las recomendaciones de la ATP III, son equivalentes al paciente con cardiopatía isquémica o isquemia de otra localización. Se establece como primera prioridad mantener las LDL < 100 mg/dl y como objetivos secundarios, las HDL > 40 mg/dl y los TG < 150 mg/dl (ATP III, ADA 2004).

Las recomendaciones españolas (GEDAPS, semFYC) aconsejan intervenir de forma estricta (LDL < 100 mg/dl) en los pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular ($> 20\%$), o con nefropatía, incluyendo la microalbuminuria positiva, considerando que los pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular del 10-20% pueden tener un objetivo menos estricto (LDL < 130 mg/dl). Los fármacos de primera elección son las estatinas.

Algunos estudios han demostrado la utilidad de calcular el colesterol no HDL (= colesterol total - cHDL) como objetivo terapéutico secundario en pacientes con triglicéridos elevados (TG > 200 mg/dl). El valor deseable de colesterol no HDL en pacientes con hipertrigliceridemia es como máximo 30 mg/dl superior al de LDL.

Cuando las modificaciones sobre los estilos de vida son insuficientes y se plantea el tratamiento farmacológico, se puede aumentar la dosis de estatina o asociar un fibrato.

El HDL bajo, definido como valores inferiores a 40 mg/dl, es un potente FRCV independiente. El ATP III no especifica unas cifras de HDL que se deban alcanzar. En todas las personas con HDL

bajo, el primer objetivo terapéutico es la LDL, y tras alcanzar dicho objetivo, el énfasis debe centrarse en aumentar la actividad física y en disminuir el peso. En algunos casos (prevención secundaria o riesgo cardiovascular > 20%), se planteará el tratamiento con fibratos.

INDICACIONES DE ANTIAGREGACIÓN EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Dentro del abordaje global del riesgo cardiovascular del paciente con diabetes, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico [AAS]). En todos los casos de prevención secundaria (nivel de evidencia A) y en prevención primaria, cuando además de la diabetes se asocia algún otro FRCV (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, tabaquismo, dislipemia y albuminuria). Los niveles de evidencia se diferencian en A si el paciente ≥ 40 años; B entre 30-40 años y C en los pacientes con DM tipo 1. No se debe utilizar AAS en sujetos < 21 años.

La dosis eficaz en DM tipo 2 (microHOPE) es de 75 mg. La ADA, 2004, recomienda 75-162 mg/dl.

SÍNDROME METABÓLICO

Descrito en 1988, por Reaven, como síndrome X. En 1998, la Organización Mundial de la Salud unificó su definición. En 2001, el ATP III, definió el síndrome metabólico (SM) como un nuevo objetivo secundario para el tratamiento del riesgo cardiovascular. El SM triplica el riesgo de cardiopatía coronaria o enfermedad cerebrovascular.

El abordaje del SM plantea prevenir la evolución a DM tipo 2 y la aparición de episodios cardiovasculares. Hay que reducir las causas subyacentes (obesidad, inactividad física) y tratar los FRCV asociados (HTA, dislipemia, glucemia).

Los objetivos deseables son: a) presión arterial < 130/85 mmHg; b) LDL < 100 mg/dl; c) TG < 150 mg/dl; d) HDL > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres.

El tratamiento incluye las modificaciones de los estilos de vida con una dieta equilibrada y actividad física adecuada, junto a tratamiento farmacológico, específico con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA), estatinas, fibratos, etcétera

Bibliografía recomendada

American Diabetes Association (ADA). Clinical Practice Recommendations 2004. Diabetes Care 2004;27.

Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2003.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in adults (ATP III). JAMA 2001;285: 2486-97.

Goday A, Mata M. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de Consenso (I). Aten Primaria 2001;27:197-206.

Goday A, Mata M. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de Consenso (y II). Aten Primaria 2001;27:351-63.

Grupo de estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la DM tipo 2 en la atención primaria. 3.ª ed. Barcelona: Harcourt, 2000.

Federación Internacional de Diabetes. Guía rápida para la DM tipo 2. Diabetic Medicine 1999;16.