

PREGUNTA CLÍNICA N° 5

¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN LOS PACIENTES CON DM2?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Introducción.

La guía GPC DM2 2008 a actualizar recomendaba unas cifras objetivo orientativas menores del 7% de HbA1c, con un control más estricto para las personas con microalbuminuria y objetivos menos estrictos en personas con esperanza de vida limitada, ancianos e individuos con comorbilidad importante, historia previa de hipoglucemias o con diabetes de larga evolución. Estudios posteriores a la guía han puesto en duda la idoneidad de un control más estricto frente al habitual.

2. Resumen respuesta en GPCs base.

Las guías NICE(1) y SIGN(2) recomiendan cifras entre el 6,5 y 7% de HbA1c y evitar objetivos demasiado estrictos, por debajo de 6,5%. Además coinciden en individualizar los objetivos en función de la edad, comorbilidad, duración de la diabetes o aparición de hipoglucemias.

3. Resumen de la evidencia.

Los resultados de la RS Cochrane(3) seleccionada provienen fundamentalmente de 6 ECAs (4-9). Tras la publicación de la GPC del Ministerio se publicaron 3 ECAs(7-9).

Fecha de cierre de la búsqueda bibliográfica: mayo 2013.

El ACCORD(7) comparó objetivos estrictos por debajo del 6% de HbA1c vs 7-7,9%, partiendo de cifras iniciales de 8,3%; consiguieron una HbA1c media de 6,4%. El tratamiento secuencial fue: glimepirida, metformina, rosiglitazona e insulina. El estudio se interrumpió tras 3,5 años de seguimiento debido a una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo.

El ADVANCE(8) comparó objetivos de HbA1c de 6,5% para el control intensivo y de 7-7,9% para el convencional durante 5 años. Se partía de una HbA1c media de 7,5% y se consiguieron cifras medias de HbA1c de 6,5% en el intensivo, con glicazida (dosis secuenciales), metformina, glitazona, acarbosa o insulina, consiguiendo una disminución de nefropatía y complicaciones microvasculares.

El VADT(9) comparó objetivos de HbA1c por debajo del 6% para el intensivo vs. 8-9% para el convencional a lo largo de 6 años. El 97% de los pacientes incluidos eran hombres, con una HbA1c media inicial del 9,5%. Se consiguieron unas cifras medias de 6,9% para el grupo intensivo con glitazona o metformina, sulfonilurea e insulina. No se encontraron diferencias en las complicaciones microvasculares, con un aumento no significativo de la mortalidad cardiovascular.

Los ECAs incluidos en las RS(3) difieren en cuanto a las características basales de los participantes (edad, duración de la diabetes, IMC, comorbilidad), las cifras objetivo, los tratamientos farmacológicos y la rapidez con que se escalaban los tratamientos. Una proporción relativamente grande de ensayos recibió financiación de la industria farmacéutica.

En la RS seleccionada(3), el control intensivo no modificó la mortalidad por cualquier causa ni la mortalidad cardiovascular. Disminuyó el riesgo de IAM, OR 0,86 (IC95%: 0,78 a 0,96). No hubo diferencias en el ACV, ni en la insuficiencia renal terminal. El riesgo de retinopatía se redujo, aunque la heterogeneidad fue sustancial. El riesgo de

hipoglucemia grave aumentó de forma consistente. Redujo el riesgo de amputaciones. La calidad de la evidencia fue moderada para la mayoría de las variables críticas, alta para el riesgo de hipoglucemia grave y baja para las amputaciones..

Otra RS(10) abordó solo el resultado sobre la nefropatía; el control intensivo disminuyó la albuminuria, sin datos suficientes para los resultados de duplicación del nivel de la creatinina sérica, la enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad renal.

Debido al balance incierto entre los beneficios y riesgos de la terapia intensiva, hay consenso en individualizar los objetivos glucémicos; éstos deben ser flexibles y adaptarse a los cambios en la salud y a las condiciones de vida del paciente, siendo éste participante activo en el establecimiento de los mismos(11). Se pueden considerar objetivos menos estrictos en personas mayores con diabetes de larga duración y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular(11-13).

Un estudio de cohortes retrospectivo(14) muestra una relación en "forma de U" entre los niveles de HbA1c y la mortalidad y eventos cardiovasculares en personas con DM2, independientemente de si el tratamiento es con insulina o con una combinación de hipoglucemiantes orales. El nivel óptimo se encontró alrededor de HbA1c 7,5% y los aumentos o disminuciones se asociaron con un mayor riesgo.

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:

Existe incertidumbre en el balance entre beneficios y riesgos con un control más intensivo. Un control más intensivo puede reducir la incidencia de complicaciones microvasculares (albuminuria y retinopatía) y, quizás, la incidencia de IAM no mortal. En contrapartida, aumenta el riesgo de hipoglucemia grave. Un control intensivo destinado a conseguir cifras de HbA1c por debajo del 6% se ha asociado con un aumento de la mortalidad.

Desconocemos la opinión de los pacientes, y es esperable que existan diferencias importantes entre ellos respecto a la importancia de los diferentes resultados (prevención de retinopatía, implicación de la hipoglucemia severa, carga del tratamiento, etc.). Puede suponer un empeoramiento de la calidad de vida como consecuencia de mayor número de pinchazos y por la hipoglucemia, así como una mayor carga de la enfermedad.

Razonamiento justificación de la recomendación:

El control glucémico intensivo puede reducir el riesgo de algunas complicaciones microvasculares y podría reducir ligeramente el riesgo de IAM, aunque un control demasiado estricto, con cifras objetivo por debajo del 6%, se ha asociado con mayor mortalidad. El riesgo de hipoglucemia grave es mayor cuanto más intensivo sea el tratamiento. Por ello, es necesario sopesar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos según las características de los pacientes.

Recomendación:

- En general se sugieren unas cifras objetivo orientativas menores del 7% de HbA1c. No obstante el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada teniendo en cuenta el riesgo de complicaciones de la diabetes, riesgo de hipoglucemias, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes.
- Se sugiere plantear objetivos menos estrictos, entre 7,5%-8%, para los ancianos, pacientes con multimorbilidad o para iniciar la insulinización o la triple terapia.
- Se puede considerar un tratamiento intensivo con el objeto de reducir las cifras de HbA1c por debajo del 6,5% en pacientes jóvenes o recién diagnosticados sin comorbilidad.
- Se sugiere implicar a las personas con diabetes tipo 2 en las decisiones sobre su nivel objetivo de HbA1c.

Consideraciones para la implementación:

Gestores: Considerar que para los pacientes frágiles, muy ancianos o con comorbilidad importante, probablemente los indicadores de control glucémico y de Oferta Preferente no son adecuados

Clínicos: informar al paciente, considerando su situación en particular, de los beneficios y los riesgos al plantearse el inicio del tratamiento con fármacos. Pactar con el paciente cifras objetivo respetando sus necesidades, valores y preferencias. Los pacientes frágiles, muy ancianos y con comorbilidad no están representados en los ensayos

clínicos y pueden ser más proclives a los efectos adversos de la medicación (como la hipoglucemia).

Pacientes: esfuerzo para establecer y mantener cambios durante un largo periodo de tiempo. Interés por conocer su enfermedad y reconocer los signos de alarma y efectos secundarios del tratamiento.

Factibilidad:

Es factible en nuestro medio.

Evaluación y prioridades para la investigación:

Se requieren más ensayos que evalúen desenlaces críticos en subgrupos concretos de pacientes (pacientes más jóvenes, recién diagnosticados, edad avanzada, etc). Permitiría identificar cifras a partir de las cuales considerar el inicio de un tratamiento con fármacos en estos grupos de pacientes.

5. Bibliografía.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. www.nice.org.uk. 2009.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline Nº 116. 2010.
3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD008143. Epub 2011/06/17.
4. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. *Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. Diabetes care*. 1995;18(8):1113-23. Epub 1995/08/01.
5. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352(9131):854-65. Epub 1998/09/22.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2545-59. Epub 2008/06/10.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2560-72. Epub 2008/06/10.
9. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(2):129-39. Epub 2008/12/19.
10. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Archives of internal medicine*. 2012;172(10):761-9. Epub 2012/05/29.
11. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of internal medicine*. 2011;154(8):554-9. Epub 2011/04/20.
12. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Manas L. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & metabolism*. 2011;37 Suppl 3:S27-38. Epub 2012/01/04.
13. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes care*. 2012;35(12):2650-64. Epub 2012/10/27.
14. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-9. Epub 2010/01/30.